

FACULTE DE MEDECINE

**Contribution à l'Étude
des formes cliniques atypiques
de Granulomatose maligne**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 10 Avril 1937

par

Jean MILLET

Né le 19 Décembre 1912, à Carcassonne (Aude)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

JURY :

MM. RIMBAUD, prof. président.
PUECH, professeur.
PAGES, agrégé.
JANBON, agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DES SAUVAGES

1937

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES FORMES CLINIQUES
ATYPIQUES DE GRANULOMATOSE MALIGNE

FACULTE DE MEDECINE

**Contribution à l'Étude
des formes cliniques atypiques
de Granulomatose maligne**

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 10 Avril 1937

par

Jean MILLET

Né le 19 Décembre 1912, à Carcassonne (Aude)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

JURY : } MM. RIMBAUD, prof. président.
PUECH, professeur.
PAGES, agrégé
JANBON, agrégé.

| *Assesseurs.*

MONTPELLIER
IMPRIMERIE MARI-LAVIT
1, RUE DES SAUVAGES

1937

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HEDON
Chimie biologique et médicale	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique	GRYNFELTT
Microbiologie	LISBONNE,
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC
Thérapeutique et matière médicale	BOUDET
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	GIRAUD
Clinique médicale	VIRES, <i>assesseur.</i>
Clinique chirurgicale	RIMBAUD
Clinique obstétricale	MASSABUAU
Clinique des maladies mentales et nerveuses	RICHE
Clin. des mal. des enfants et hyg. du premier âge	P. DELMAS
Clinique de dermatosyphiligraphie	EUZIERE, doyen
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEENHARDT
Clinique des maladies des voies urinaires	MARGAROT
Clinique gynécologique	ETIENNE
Clinique ophtalmologique	JEANBRAU
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LAPEYRE
Matière médicale (Ch. de c.)	VILLARD
Radiologie (Ch. de c.)	TERRACOL
Anatomie (Ch. de c.)	CABANNE3
Histologie (Ch. de c.)	LAMARQUE
	LAUX
	GRANEL

Honorariat

Professeurs honoraires :

MM. RODET, TEDENAT, GALAVIELLE VALLOIS,
FORGUE, ESTOR et BERTIN-SANS

Chargés de Cours Complémentaires

Pathologie expérimentale	PAGES
Pathologie externe	AIMES
Médecine opératoire	SOUBEIRAN, <i>ag. libr.</i>
Accouchements	COLL DE CARRERA
Clinique phthisiologique	GAUSSEL, <i>prof.</i>
Clinique propédeutique médicale	BAUMEL
Clinique des maladies contagieuses	JANBON
Stomatologie.....	D ^r WATON.

Agrégés en exercice

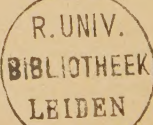
Chirurgie	MM. AIMES
	MOURGUE-MOLINES
	GUIBAL
	ROUX
Médecine	MM. BOULET
	PAGES
	JANBON
	BAUMEL
	VIDAL
	RIMBAUD
	COLL DE CARRERA
	CARRERE
	DEJEAN

Examinateurs de la Thèse

MM. RIMBAUD, *prof. président.*
PUECH, *professeur.*

MM. PAGES, *agré.*
JANBON, *agré.*

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A MON PERE

A MA MERE

A MA SŒUR

A MES FRERES

A MES AUTRES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RIMBAUD

Professeur de Clinique Médicale

Officier de la Légion d'Honneur

*En hommage de profond respect et
de vive reconnaissance.*

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUECH

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE PAGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE JANBON

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR CATHALA

*Ancien chef de clinique chirurgicale à la Faculté
de Médecine de Montpellier*

Chirurgien des Hôpitaux de Carcassonne

Chevalier de la Légion d'Honneur

*En remerciement de la sollicitude
qu'il m'a témoignée.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HERAN

*Ancien chef de clinique chirurgicale à la Faculté
de Médecine de Montpellier*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAUZE
DE CARCASSONNE

Introduction

Parmi les adénies ou lymphadénies aleucémiques la maladie de HODGKIN occupe une place de premier plan. Elle apparaît actuellement comme une affection de plus en plus fréquente. Les observations étrangères sont particulièrement nombreuses au cours de ces dernières années, surtout dans la littérature anglo-saxonne et américaine. En effet sa symptomatologie classique : adénie éosinophile prurigène fébrile (FAVRE et COLRAT) pendant longtemps considérée comme caractéristique, s'est enrichie au cours des dernières années de nombreuses formes anormales à déterminations extra-ganglionnaires, s'écartant à peu près complètement du type clinique lymphadénique de la granulomatose maligne. De nombreuses théories étiologiques veulent expliquer les origines de cette maladie. Enfin en ce qui concerne l'anatomie pathologique nous verrons dans un chapitre suivant que même l'existence d'une entité histopathologique est contestée par certains auteurs.

Cette importante question est à ce point obscure ainsi que le rappelait récemment le professeur G. Roussy que l'on peut : « épiloguer avec fruit sur son origine bacillaire

ou microbienne, sur ses rapports avec le tissu lymphoïde ou mésenchymateux et jusque sur sa dénomination puisque les auteurs ne sont pas tous d'accord sur le meilleur terme à employer ».

M. le Professeur RIMBAUD nous a proposé comme sujet de thèse inaugurale un travail inspiré par six observations recueillies dans son service ; nous avons jugé utile d'y ajouter une observation provenant du service de M. le Professeur agrégé JANBON, et qui est particulièrement intéressante.

Deux de ces cas ont déjà été exposés dans la thèse de Madame LEBZINE en 1933. Nous avons pensé qu'il était utile de les grouper ici avec les autres cas analogues observés depuis cette date. Notre travail comporte donc tous les cas atypiques de la maladie de HODGKIN observés dans le service de M. le Professeur RIMBAUD depuis 1930, soit : 6 observations et cela sur un total de 20 cas de granulomatose maligne, ce qui constitue une proportion de 30 %.

Ces 7 cas de G. M. nous les considérons comme atypiques. Que signifie pour nous ce mot : atypique. Si nous envisageons la maladie de HODGKIN du point de vue anatomo-pathologique il est évident que ces observations ne font pas exception à la règle. L'atypie est uniquement clinique : les observations se différencient toutes de la forme clinique décrite communément par un symptôme essentiel : l'absence d'adénopathies cliniquement apparentes pendant tout ou partie de leur évolution. En plus de cet élément qui souvent n'est jamais apparu ou qui dans quelques cas n'a pu être décelé qu'à la phase terminale de la maladie la plupart de ces cas ont donné lieu à des erreurs de diagnostic presque inévitables, soit par leur symptomatologie purement viscérale : atteinte de l'appareil digestif

simulant l'ulcère ou le cancer de l'estomac ; soit par leur type fébrile particulier : type palustre, ondulant, ou continu thyphoïdique.

Notre travail après un bref rappel historique, un exposé sommaire des différentes théories étiologiques, consacre le 3^e chapitre à l'étude anatomo-pathologique. La 4^e partie traite des symptômes de la forme « classique » de la maladie de HODGKIN. Nous avons enfin insisté surtout sur les formes anormales en classant nos observations dans le vaste cadre des formes cliniques atypiques de la G.M. et en y ajoutant quelques commentaires. Nous essaierons dans notre conclusion de dégager les caractéristiques cliniques actuelles de cette maladie.

Historique

1832. — HODGKIN, dans sa mémoire à la Société médicale et chirurgicale de Londres, isole un syndrome d'hypertrophie parallèle des ganglions et de la rate avec ascite et évoluant vers la cachexie. Ce syndrome englobait les leucémies, la tuberculose spléno-ganglionnaire, etc...

Rendant hommage aux travaux de HODGKIN, WILKS en 1856 mentionne pour la première fois le terme de : « morbus HODGKINI ».

1845. — 2e étape qu'on peut appeler étape hématologique. BENET et WIRCHOW montrent l'existence d'hypertrophies ganglionnaires s'accompagnant de leucémie et d'autres d'une formule hématologique normale. Une barrière se dresse ainsi entre les adénies avec leucémie ou : leucémies, et les adénies sans leucémie ou lymphadénies aleucémiques. CONHEIM élève de WIRCHOW, décrit ensuite les pseudo-leucémies qui comprennent encore des lymphosarcomes de la tuberculose ganglionnaire.

1866. — TROUSSEAU fait une leçon sur les adénies. Malgré un merveilleux tableau symptomatologique la confusion reste complète entre les diverses lymphadénies aleu-

cémiques. Nous voici à nouveau replongés dans le chaos. GUILLERMET en 1888 sépare bien les lymphadénies infectieuses des tumeurs primitives des ganglions lymphatiques mais ces lymphadénies groupent encore la tuberculose, la maladie de HODGKIN etc. Le démembrement du groupe disparate des lymphadénies pseudo-leucémiques « ce bric à brac » comme disait WIRCHOW, se poursuit ensuite avec SABRAZES qui en 1892 isole : « la tuberculose hypertrophiante pseudo-lymphadénomateuse.

1893. — Apparaissent alors les bases anatomo-pathologiques allemandes et KUNDRAT isole la lymphosarcomatose, puis nouveau chaos : cette époque voit naître : la pseudo-leucémie de PINKUS, l'aleucémie de PAPPENHEIM, l'adénie aleucémique de NAUNYN, la lymphomatose aleucémique de TURK, la lymphadénose aleucémique de SCHRIDDE et de NAEGELI.

1897. — L'école Viennoise avec PALTAF dans la thèse de son élève STERNBERG décrit la cellule pathognomonique de l'affection. Ces auteurs comparant les altérations histologiques du tissu lymphoïde qu'ils avaient décrites à celles qui existent dans le tissu dit de granulation proposent la dénomination de : granulomatose indiquant ainsi d'ores et déjà que l'affection n'est nullement systématisée à l'appareil lymphatique.

1904. — BENDA synthétise toutes ces recherches et on adopte par la suite après quelques variations le terme de lymphogranulomatose maligne. Depuis lors, les travaux sur la maladie de HODGKIN ne se comptent plus et n'ont cependant guère apporté d'éclaircissements sur ce sujet.

Quant à la terminologie employée, nous voyons qu'à cette affection sont appliqués indifféremment les noms de :

maladie de HODGKIN, lymphogranulomatose maligne, lymphadénome métatypique, lymphogranulome malin, maladie de PALTAUF STERNBERG, granulomatose maligne. Les recherches anatomo-pathologiques nous montrent que cette maladie ne touche pas seulement le tissu lymphoïde (ganglions) mais tout le système réticulo-endothélial. Nous pensons donc qu'il est préférable de ne pas utiliser le préfixe : lympho, et si nous voulons donner une définition anatomo-pathologique il est préférable de la dénommer : granulomatose et d'ajouter maligne en considération de son évolution clinique. Pour HODGKIN ou PALTAUF STERNBERG il paraît plus difficile de juger la légitimité de l'un ou l'autre de ces termes. HODGKIN a évidemment signalé le premier 7 cas d'adénopathies multiples, où peut-être d'ailleurs pas une seule n'était une granulomatose. Mais on ne peut certes pas nier l'importance de la découverte des cellules de STERNBERG. Ici comme pour la cirrhose de LAENNEC le temps a consacré la dénomination. Il serait difficile et injuste de bannir de la terminologie le nom de HODGKIN. C'est pourquoi nous adopterons indifféremment pour la granulomatose maligne le nom de « maladie de HODGKIN ou de PALTAUF STERNBERG ».

Étiologie

CONDITIONS ÉTIOLOGIQUES

La maladie de HODGKIN est de beaucoup la plus fréquente parmi les affections appartenant au groupe des adénies. Elle s'observe dans tous les pays, à tous les âges, chez l'enfant comme chez le vieillard, mais son maximum de fréquence est certainement entre 20 et 40 ans. Elle frappe plus souvent l'homme (80 % des cas, Titu Vasiliu) que la femme (20 % des cas). On ne l'observe jamais à l'état épidémique, sa contagiosité est pratiquement nulle. L'hérédité n'a paru jouer un rôle que dans un seul cas, celui de CRIESEL et WINCKELBAUM. Quelques cas de granulomatose familiale peuvent être relevés dans la littérature (cas d'ARKIN, de DAGEN et de BRAUN). Tout dernièrement TAPIE en publiait deux observations. Toutefois, on voit aisément que ce n'est pas sur un si petit nombre de faits qu'on peut dire que la granulomatose est héréditaire ou familiale.

Les affections les plus diverses peuvent se trouver dans les antécédents personnels du malade, la tuberculose en particulier, mais cette dernière affection est tellement commune que l'on ne peut encore en tirer de conclusion.

Les maladies infectieuses locales de la tête, du cou et du rhinopharynx ont été considérées comme une porte d'entrée possible du virus. GRAFFS, à ce propos, signale le début fréquent de la maladie de Hodgkin par les voies respiratoires et digestives supérieures. Ce sont des manifestations le plus souvent latentes ou qui revêtent l'aspect de tumeurs de la base du crâne. Cette notion paraît être d'importance pour la découverte de l'étiologie. En somme, rien à retenir du point de vue des causes efficientes, la maladie survenant le plus souvent sans élément étiologique apparent.

CAUSES ET NATURE DE LA MALADIE

Nous ne discuterons pas les différentes théories étiologiques et nous nous bornerons simplement à les énumérer. S'agit-il d'un processus infectieux, ou néoplasique, ou d'un stade intermédiaire à ces deux processus ? Chacune de ces opinions est soutenable. Nous allons les envisager successivement.

Origine infectieuse.

BENDA et FABIAN avaient pensé qu'il pouvait s'agir d'une infection *spécifique*. Cette hypothèse fut rapidement écartée par la suite. Il est à signaler toutefois que le Docteur ANSELME-MARTIN a observé dernièrement une granulomatose maligne apparaissant chez une syphilitique avéré. Dans quelle mesure peut-on affirmer que la syphilis n'intervient pas dans la pathogénie de la granulomatose par modification du terrain ?

Ce sont surtout les rapports avec la *tuberculose* qui ont soulevé et soulèvent encore les discussions les plus passionnées. STERNBERG, le premier avait intitulé son mémoi-

re « une tuberculose *atypique* de l'appareil lymphatique ». Cette théorie a pour elle des faits cliniques : granulomatose et tuberculose sont souvent « concomittantes » ; des faits expérimentaux : l'inoculation au cobaye de produits granulomateux entraîne souvent la tuberculisation de cet animal (75 % des cas d'après VASILIU). Mais le bacille de Koch doit-il être considéré comme l'agent causal de la maladie ? S'agit-il d'une tuberculisation secondaire ? S'agit-il d'une coexistence pure et simple ?

Voilà autant d'hypothèses sujettes à controverse.

STICKER et LOWENSTEIN ont prétendu isoler un bacille du type bovin. LESPERANCE et HERTZ l'ont attribuée à un bacille du type aviaire.

MUCH et FRAENKEL décrivent des éléments granuleux résistants à l'antiformine, qui ressembleraient fort aux formes granuleuses du bacille tuberculeux.

GRUMBASCH obtint des batonnets granuleux possédant les mêmes propriétés et isolés à partir du sang prélevé au cours d'un accès fébrile.

D'autres auteurs ont incriminé la toxine diffusible plutôt que le bacille (BENDA) ; la granulomatose ne serait en définitive qu'une para-tuberculose (TURCK).

Enfin, pour certains (VASILIU, SILVESTRI, MARTINOLLI, LICHTENSTEIN) le virus, forme filtrable du bacille de Koch, serait responsable de la maladie de Hodgkin.

En l'état actuel de nos connaissances, il est impossible de conclure. Chacune de ces hypothèses a pour elle des arguments et des faits qui les infirment. De grands noms sont attachés à des théories fort diverses.

L'étude des réactions biologiques n'apporte pas non plus d'arguments très probants en faveur du problème étiologique. Les auteurs de ces expériences (WEISMANN, NETTER, HUGUENIN et FOULON) admettent eux-mêmes que ces tests

biologiques ne permettent pas l'assimilation à la tuberculose de la maladie de Sternberg.

On peut donc penser avec BESANÇON et ses collaborateurs qu'il s'agit d'une affection autonome. Toutefois on ne saurait tenir pour certain le rôle des différents germes que l'on trouve parfois dans les lésions granulomateuses. On a incriminé tour à tour le staphylocoque (COMBEMALE), le streptocoque (LABBE et JACOBSON, LOUROS et SCHEYER) le pneumocoque, le *proteus vulgaris* (LONGCOPE), des protozoaires, une mycose (KUCZINSKI et HANCK), un bacille diphthéroïde ou corynebactérium Hodgkini de BUNTING et YATES (1917) le spirochète de PROESCHER et WHITE. GORDON aurait tout dernièrement découvert l'agent pathogène de la granulomatose qui serait représenté par de très petits corpuscules ronds ou ovales, les corps élémentaires (Elementary Bodies) qui ne seraient autres qu'un virus très voisin de la vaccine, de l'herpès et de la psittacose.

Devant de telles divergences, il était tout naturel que certains auteurs retirent à la maladie de Hodgkin toute spécificité, considérant qu'elle était une « affection septicémique provoquée par des micro-organismes divers et appartenant à une phase particulière d'un même processus englobant les leucémies et les réticulo-endothélioses ». (WYSHEGORODZEWA).

ORIGINE NEOPLASIQUE

MAC CALLUM, DIETRICH, MENETRIER, LETULLE, NATTAN-LARRIER et MARCHAL défendent cette théorie à l'aide d'arguments histologiques non dépourvus de valeur. Elle n'a pu finalement résister à la critique, MENETRIER lui-même s'est rangé plus tard à la théorie inflammatoire. Si l'on admettait l'origine néoplasique il faudrait en tout cas re-

connaître qu'il s'agit d'une néoplasie présentant des particularités uniques en pathologie.

La nature infectieuse de la maladie ne paraît faire aucun doute. Nous rapporterons à ce propos les paroles de MENETRIER et Madame BERTRAND-FONTAINE : « Le polymorphisme cellulaire que l'on retrouve dans toutes les lésions de la maladie de Hodgkin relève de la même cause. Il ne s'agit pas de métastase par prolifération d'éléments néoplasiques émigrés de la tumeur primitive mais d'un foyer identique au foyer primitif. Dans tous les foyers granulomateux, tous les tissus envahis constituent dans la réaction de leurs éléments propres des nodules absolument comparables à la tumeur primitive »,

Pouvait-on attribuer encore une autre étiologie à la granulomatose ? Pouvait-on, en somme, concilier la théorie inflammatoire et la théorie néoplasique ? La maladie de Hodgkin n'était-elle pas « la ligne de partage des eaux » de ces deux processus selon l'expression imagée de FAVRE ?

SABRAZES tout en reconnaissant que la nature infectieuse du processus granulomateux est des plus probables admet qu'il peut témoigner d'une « malignité hyperplasique quasi-tumorale ».

En définitive, on peut concevoir la maladie de Hodgkin comme une infection due à un virus encore inconnu, mais représentant un intermédiaire entre cette dernière et le processus tumoral. Cette conception attacherait ainsi à la granulomatose un intérêt considérable, en posant un des problèmes les plus passionnants de la pathologie actuelle : le rôle de l'inflammation dans la genèse du cancer (ROUSSY).

Anatomie Pathologique

Lésions macroscopiques :

Les tumeurs granulomateuses se présentent comme des masses bosselées résultant de l'agglomération de ganglions pourvus d'une capsule distincte et réunis quelquefois par une sorte de péri-adénite fibreuse. Leur teinte est gris rosé ou grisâtre. La tranche de section d'un ganglion jeune est rosée, succulente, humide, même un peu miroitante, c'est le stade granulomateux pur. Plus tard, la tranche de section deviendra sèche, d'un blanc nacré et parcourue par des trousseaux fibreux, c'est le stade fibreux ; il n'y a jamais trace de suppuration. Les ganglions superficiels qui, sous l'influence des irradiations, ont subi une transformation fibreuse plus complète, offrent une consistance cartilagineuse. Les tumeurs développées aux dépens des ganglions médiastinaux se prolongent souvent à l'intérieur des poumons ; les ganglions rétropéritonéaux adhèrent aux corps vertébraux qu'ils arrivent à détruire, la rate est presque toujours augmentée de volume ; sa surface de section montre des îlots blanchâtres, irrégulièrement dis-

séminés dans un parenchyme rouge brique ; cet aspect comparable à une tranche de saucisson, a été décrit par BENDA sous le nom de rate porphyre.

Dans les déterminations viscérales, les organes envahis par la granulomatose (plèvre, poumons, foie, reins, tube digestif, pancréas, corps vertébraux etc...) renferment les mêmes nodules de teinte blanchâtre ou grisâtre.

Lésions histologiques :

Trois caractères résument l'histologie du ganglion granulomateux : l'épaississement de son réticulum, le polymorphisme cellulaire, la présence de cellules de Sternberg.

A un faible grossissement, l'architecture du ganglion apparaît bouleversée ; de la capsule épaissie se détachent des travées plus ou moins fibreuses.

Dans les mailles du réticulum hyperplasié, on distingue des éléments cellulaires très variés, des lymphocytes des histiocytes, des polynucléaires neutrophiles, de nombreux éosinophiles dont le noyau est plus souvent arrondi ou bilobé que polymorphe ; tout cela constitue un bario-lage cellulaire caractéristique. Enfin, les cellules atypiques décrites par STERNBERG : éléments de grande taille 20 à 30 μ , à protoplasma faiblement acidophile renfermant un énorme noyau irrégulier et bourgeonnant, pâle ou très foncé, pourvu d'un ou plusieurs nucléoles parfaitement colorés ; les figures de mitose ne sont pas exceptionnelles ; ces cellules sont éparpillées dans la préparation ou groupées en amas ; elles ont sans doute une origine réticulo-endothéliale car on trouve tous les intermédiaires entre la cellule endothéliale et les cellules de STERNBERG et il n'est pas rare de voir ces dernières dans la lumière d'un petit vaisseau dont la paroi est en pleine prolifération endothéliale.

D'après FAVRE et COLRAT, les lésions de la maladie de HODGKIN passeraient par trois stades successifs : 1^o) une phase d'hyperplasie lymphoïde avec éosinophilie ; 2^o) une phase pendant laquelle apparaissent les cellules de STERNBERG ; 3^o) enfin une phase fibreuse dans laquelle le tissu scléreux étouffe incomplètement la prolifération granulomateuse. Ces divers stades s'observent parfois simultanément en des points différents d'un même ganglion.

La présence des cellules de Sternberg constitue la lésion de beaucoup la plus constante ; mais l'éosinophilie fait rarement défaut. Quand elle fait défaut (nous parlons ici de l'éosinophilie tissulaire) on observe généralement de l'éosinophilie sanguine et inversement. (GUIBERT).

Les nodules granulomateux présentent la même structure dans les localisations viscérales de la maladie de HODGKIN.

Au point de vue anatomo-pathologique la granulomatose maligne semble donc actuellement une entité bien définie dont l'élément pathognomonique serait la cellule de Sternberg. Mais doit-on exiger la présence de cette cellule pour affirmer le diagnostic histologique ? La cellule de Sternberg ne serait présente qu'à partir d'une certaine période ; son absence ne permettrait pas d'écarter le diagnostic de granulomatose maligne ; elle pourrait même manquer pendant toute la maladie, puisque certains faits rares mais indiscutables établissent la réalité de cas cliniquement et anatomiquement démontrés de G. M. sans cellules de Sternberg (DUCAMP, JANBON et GUIBERT) mais il s'agirait là d'exceptions.

En résumé dans la très grande majorité des cas la granulomatose maligne s'accompagne de lésions histologiques parfaitement spécifiques même en l'absence des cellules de Sternberg ; on ne trouve dans aucune autre maladie un mélange aussi extraordinairement polymorphe d'éléments

inflammatoires avec un bouleversement aussi complet de la structure ganglionnaire. L'unanimité n'est cependant pas encore réalisée sur ce point et quelques auteurs (NÖGELI), pensent que d'autres granulomes infectieux peuvent évoluer sous l'image histologique de la G. M.

Symptomatologie

Début : L'affection peut se révéler au début sous des aspects extrêmement variables. D'ordinaire le malade vient consulter pour des adénopathies. Ces adénopathies peuvent être plus ou moins généralisées c'est le cas le plus classique, ce n'est pas le plus fréquent. Souvent c'est uniquement une tuméfaction ganglionnaire localisée qui annonce le début : ganglions sus-claviculaires surtout, quelquefois cervicaux, plus rarement en d'autres territoires. Ces adénopathies peuvent être profondes ; thoraciques ou abdominales. Les signes de compression du médiastin chez un adulte jeune doivent faire penser d'abord à la granulomatose maligne ; si l'adénopathie est abdominale elle passe le plus souvent inaperçue. D'autres fois le malade vient pour une fièvre inexpiquée avec asthénie simulant un imprégnation bacillaire. Rarement le prurit sera le premier symptôme en date. Nous ne mentionnerons pas ici les modalités de début réalisées par les formes atypiques ; nous les envisagerons plus complètement dans le chapitre suivant.

Période d'état : Nous entrons ainsi dans la phase d'état. Dans la forme classique deux manifestations dominent la

scène : les adénopathies, la fièvre, à côté desquelles on décrit d'ordinaire comme symptômes essentiels : la splénomégalie, le prurit (FAVRE). En fait nous verrons l'inconstance de ces signes ; par contre nous insisterons sur l'intérêt considérable de la formule hématologique.

L'adénopathie touche plusieurs ganglions à la fois, intéressant donc un groupe ganglionnaire : le plus souvent le groupe sus-claviculaire, parfois cervical, axillaire, rarement inguinal. Il n'y a aucune loi générale qui indique les ganglions les plus fréquemment atteints au début. Cependant les ganglions médiastinaux seraient atteints précocement, les ganglions inguinaux ne le seraient le plus souvent qu'en dernier lieu. Ces ganglions sont durs, plus ou moins adhérents aux plans profonds, mais d'ordinaire mobiles sous la peau. Il existe toujours un certain degré de périadénite fusionnant ces adénopathies en une masse polylobée mais où l'on peut toujours distinguer les ganglions entr'eux. L'indolence en est un caractère essentiel. L'évolution présente trois caractéristiques : l'extension se fait par groupes ganglionnaires successifs ; les localisations sont le plus souvent asymétriques ; ces adénopathies n'évoluent jamais vers la suppuration.

La fièvre est également un symptôme capital. Il est impossible de décrire un type fébrile schématique ; le tracé défie toute description : parfois on note un état subfébrile discontinu avec quelques clochers mais sans aucune régularité dans le temps. Parfois un type remittent à petites ou grandes oscillations est observé, mais dans ce dernier cas la température s'abaisse assez rapidement ; en effet dans la G. M. une caractéristique de la fièvre est d'évoluer par poussées, la température revenant à la normale en dehors de ces dernières. On a voulu décrire dans le type ondulant la courbe fébrile caractéristique de la maladie de Sternberg ; nous verrons à propos des formes

fébriles ce qu'on peut en penser. La biopsie déclenche une poussée thermique. En résumé et devant de telles divergences on peut conclure que ce n'est pas le type fébrile qui présente un intérêt, mais l'existence même de la fièvre.

La splénomégalie est un symptôme inconstant. Elle est toujours légère, jamais le volume de la rate n'atteint les dimensions énormes que l'on rencontre dans les leucémies. Elle est dure, indolente et lisse. Ses modifications de volume suivent la courbe de la température. La splénomégalie serait constante et importante lorsqu'il existe une atteinte des ganglions abdominaux.

Le prurit est pour FAVRE un signe d'une très grosse importance aussi propose-t-il d'appeler la G. M. : « adénie éosinophilique prurigène » en réalité ce signe est très inconstant. Il faut souvent le rechercher par un interrogatoire attentif. Parfois au contraire il est intense s'exagérant la nuit au point d'empêcher le sommeil. Enfin il cesse en général à la période terminale. Lorsque le prurit existe, ce symptôme associé à l'existence d'hypertrophies ganglionnaires doit suffire à faire porter le diagnostic de granulomatose. Pour PALTAUF le prurit serait le résultat d'une intoxication due aux matières mises en circulation par les ganglions altérés.

L'altération de l'état général se traduit par un amaigrissement souvent considérable, l'embonpoint réapparaissant souvent avec les séances de radiothérapie. Nous signalerons enfin l'asthénie si fréquente dont se plaignent les granulomateux.

Formule sanguine : Existe-t-il un syndrome hématologique pathognomonique ? Pour certains ce serait la leucocytose, pour d'autres la leucopénie ou la lymphopénie. La neutrophilie serait la règle pour la plupart. Quelques

auteurs ont soutenu qu'il fallait voir dans la lymphocytose combinée à la leucopénie, ou dans l'éosinophilie pure et simple un signe caractéristique de la maladie de Hodgkin. Certains enfin contestent l'existence de tout syndrome hématologique caractéristique. Ces divergences viennent du fait que d'une part les statistiques englobent des cas évoluant sous des aspects cliniques différents et d'autre part ne portant que sur un petit nombre de cas variant de 20 à 50. Des recherches effectuées par ZIEGLE, FABIAN et AUBERTIN, GOIA, MARCHAL, SOULIE et GROPPER nous avons pu tirer les données suivantes :

1°. — On tire peu de renseignements de l'examen de la série rouge. a) On trouve soit de la polyglobulie, soit encore un nombre normal de globules rouges ou même de l'anémie. Cette anémie est à peu près constante si les ganglions et les viscères sont touchés concurremment et s'il existe de la splénomégalie ou de l'hépatomégalie. Enfin elle est de règle à la période avancée de la maladie, sauf dans les formes aiguës. b) La valeur globulaire varie aux environs de 1, (0,80 à 1 dans 56 cas de GOIA sur 90 étudiés). Elle n'offre donc pas d'intérêt particulier. c) Du point de vue morphologique on peut trouver dans les cas où l'anémie est prononcée de la poikilocytose, de l'anisocytose et de la polychromatophilie ; ce sont là des modifications communes à toutes les anémies. Rarement on constate l'existence de globules rouges nucléés. Une réticulocytose plus prononcée est trouvée dans les formes malignes.

2°. — Pour ce qui est de la série blanche : *du point de vue quantitatif*. Nous avons déjà mentionné que la *leucocytose* serait constante pour certains auteurs (AUBERTIN et LÉVY). Elle est en réalité fréquente, elle oscille entre 9.000 et 20.000. I. — mais le nombre des leucocytes est quelquefois normal ; en particulier : dans les formes localisées et apyrétiques, dans les formes généralisées bénignes, dans les cas traités par les rayons X (quoique la leucocytose

puisse quelquefois augmenter brusquement au début du traitement). 2. - - La leucocytose n'est l'apanage d'aucune forme spéciale. La température n'a aucune influence sur elle, elle serait plus fréquente lorsqu'il y a des complications (STRAUBE et WEISS). La leucopénie peut se trouver malgré l'existence de complications et le fait s'expliquerait par une sidération de l'appareil leucoblastique qui ne peut alors réagir vis-à-vis de la complication par une hyperleucocytose. 3.- La *leucopénie* signalée par FABIAN, HIRSCHFELD, DALLA VOLTA et PATRIZI est très rare (8,8 % des cas dans la statistique de GOIA). Elle s'observe après le traitement dans les cas traités par les rayons X.. b) Du point de vue *qualitatif* : I. — Polynucléaires : le plus souvent on observe une *polynucléose neutrophile* (AUBERTIN et LÉVY) dans 74 % des cas, ARABELA et BARCAGONI 88 % des cas). Elle dépasserait d'ordinaire 80 % et atteindrait fréquemment 90 %. CHEVALIER soutient que la polynucléose globale serait plus caractéristique : GOIA l'a observée dans 57 % des cas. En réalité le pourcentage global des polynucléaires oscille, surtout chez les irradiés; cependant en général les diminutions ne sont que passagères et la diminution numérique se fait le plus souvent au détriment des lymphocytes. La polynucléose neutrophile se trouve dans les formes généralisées ou les formes avec splénomégalie ou hépatomégalie. Une polynucléose neutrophile modérée concorde le plus souvent avec une forme localisée ou généralisée mais à évolution bénigne. Si il y a de la splénomégalie la maladie revêt une allure grave malgré une neutrophilie normale. Du point de vue pronostique la Neutrophilie avec leucocytose normale est en faveur d'une évolution bénigne (3 à 8 ans). La Neutrophilie avec leucopénie présage une évolution normale (Deux à quatre ans). La neutrophilie avec hyperleucocytose est l'indice d'une évolution grave. Nous terminerons ces considérations sur les polynucléaires en indiquant que

la formule d'ARNETH est souvent déviée vers la gauche. II. — On trouve quelquefois des *myélocytes* dans l'héogramme. III. — Pour les *lymphocytes* on note le plus souvent une lymphopénie relative (60 % des cas), la lymphopénie absolue est rare de même qu'une lymphocytose relative. IV. — *Les Monocytes* se comportent d'une façon très variable, une monocytose associée à une leucocytose normale signifie en général une évolution bénigne. La monocytose associée à l'hyperleucocytose signe au contraire une évolution maligne. V. — *Eosinophiles* : On n'accorde plus à l'éosinophilie la valeur que lui attribuaient FAVRE et COLRAT, elle est sujette à de grandes fluctuations, elle est absente dans la moitié des cas. En tous cas elle ne présente aucun rapport ni avec la température ni avec l'aspect histologique des ganglions. Elle est cependant constante dans les formes cutanées. Une éosinophilie associée à de l'hyperneutrophilie signe une évolution maligne. En somme son existence a une très grosse valeur, son absence n'est qu'un faible argument contre la G.M. VI. — *Les thrombocytes* : GOIA note une surplaquettose dans 34 % de ses cas, elle existe aussi et surtout dans les cas traités par les rayons X et dans les cas malins. Elle a une grosse valeur diagnostique car elle permet de différencier la G.M. de la tuberculose ganglionnaire.

En conclusion la maladie de Hodgkin n'a pas un syndrome hématologique pathognomonique. La formule sanguine permet cependant de la différencier de la lymphadénose leucémique. En considération de ces faits nous pouvons conclure avec GOIA, MARCHAL, SOULIE et GROPPER que les modifications sanguines n'ont de valeur que dans le cadre du tableau clinique et constituent seulement des signes de probabilité. Ces symptômes hématologiques secondaires seraient dans l'ordre de fréquence :

La lymphopénie relative, la polynucléose globale, une anémie modérée, l'éosinophilie absolue, la neutrophilie, la leucocytose et enfin la surplaquettose.

Evolution :

Elle est différente chez les malades non traités et chez les malades traités.

a) *Chez un malade non traité* : d'ordinaire le processus se généralise, cependant la généralisation n'est pas constante et certains malades n'ont présenté jusqu'à la fin que des ganglions cervicaux. Les localisations peuvent se montrer à une époque variable de la maladie. Nous insisterons sur ces localisations dans les formes cliniques qui constituent la plus grande partie de notre travail.

On peut schématiquement distinguer deux phases : 1°) une phase infectieuse fébrile, phase où la thérapeutique peut encore être efficace ; 2°) une phase cachectique maligne où la radiothérapie ne peut plus arriver à faire fondre les ganglions ou à améliorer en quoi que ce soit l'état général.

Chez ces malades abandonnés à eux-mêmes le pronostic est fatal en deux à trois ans au maximum, certaines formes aiguës peuvent évoluer en quelques mois. On a signalé quelques formes suraigües aboutissant à la mort en quelques semaines ; nous avons eu l'occasion d'en observer un cas évoluant en neuf jours dans le service du Professeur RIMBAUD.

b) *Chez un malade traité* par radiothérapie l'effet des premières séances est souvent remarquable ; les adénopathies fondent ; l'état général s'améliore, un véritable arrêt dans l'évolution se produit et le malade reprend ses occupations normales, mais inexorablement l'évolution repart au bout de quelques mois ; le traitement s'avérera de moins en moins efficace au cours des diverses poussées.

Les ganglions traités deviennent scléreux et durs comme du cartilage. Quant aux adénopathies profondes elles sont très peu sensibles aux rayons X. Aussi les malades soignés depuis longtemps se présentent avec des ganglions superficiels multiples mais peu volumineux et très durs et un syndrome médiastinal de plus en plus accentué. C'est souvent par la compression due à cette masse ou plus simplement par une lamentable cachexie que ces malades s'acheminent vers la mort.

Il est évidemment impossible à l'heure actuelle de parler de guérison de la G.M., cependant on a pu observer des cas n'aboutissant à la mort qu'au bout d'une dizaine d'années (TILER VANLIN). Et le record semble avoir été battu par un malade qui survécut 18 ans à cette terrible maladie.

Formes Cliniques et Complications

Ainsi nous venons de tracer dans le chapitre précédent le tableau clinique des formes généralisées ou communes. Cette forme est dominée par la généralisation du processus ; ajoutons y les phénomènes généraux : le prurit, la fièvre, l'anémie, enfin l'hypertrophie splénique et la formule sanguine ; l'évolution en est caractérisée par des poussées successives, elle aboutit fatalement à la mort. Telle est la forme commune de la maladie de HODGKIN. Mais l'observation montre que la G.M. échappe très souvent à ce schéma et que les modalités cliniques sous lesquelles elle peut se manifester sont inombrables. C'est à l'étude de ces formes anormales que nous allons consacrer ce chapitre. Il est impossible de séparer les formes cliniques des complications : en effet une paraplégie survenant au cours d'une G.M. avérée sera considérée comme complication ; si la maladie a débuté par cette paraplégie nous parlerons alors de formes nerveuses de granulomatose ; c'est donc une simple variante dans les conditions d'apparition de tel ou tel syndrome nerveux, hépatique, splénique, pleural etc... qui nous permettra de dire : complication ou forme clinique ; nous les grouperons donc

dans le même chapitre au cours de notre travail, puisqu'il s'agit en définitive de déterminations diverses d'un même processus granulomateux.

Nous diviserons les formes cliniques en :

1) *Formes atypiques par leur Localisation :*

Ganglionnaires

Extra-Ganglionnaires.

2) *Formes atypiques par les signes généraux :*

Formes fébriles.

FORMES CLINIQUES ATYPIQUES PAR LEUR LOCALISATION

I. — FORMES GANGLIONNAIRES

Forme ganglionnaire médiastinale :

C'est la forme la plus fréquente. Le début médiastinal sans autre localisation de la G.M. est assez rare, au contraire l'association aux signes périphériques de signes médiastinaux est fréquente. La forme cervico-médiastinale est certainement même plus observée que la forme commune généralisée.

Ces adénopathies se manifestent cliniquement par un syndrome médiastinal, les signes fonctionnels en sont le plus souvent une paralysie récurrentielle, une dyspnée avec cornage, un œdème par compression veineuse avec circulation collatérale. La radiographie permet alors de voir des ombres polycycliques, le médiastin postérieur étant plus ou moins comblé par des masses ganglionnaires.

Si la localisation médiastinale primitive peut s'observer, en réalité elle n'est le plus souvent que consécutive à un début cervical ou axillaire. Dans le premier cas elle est en général relativement tardive, dans le second au contraire l'adénopathie médiastine est tellement précoce que dans certains cas on peut se demander quelle est la première en date ; nous pensons qu'en réalité elles doivent fréquemment se développer parallèlement.

Forme ganglionnaire rétro-péritonéale :

Encore appelée par certains auteurs forme abdominale cette dénomination ne peut être acceptable que si l'on ajoute forme « ganglionnaire » abdominale, car ces formes abdominales comportent aussi des formes hépatiques, spléniques, ovariennes, etc... qui ne peuvent être étudiées globalement. Cette forme évolue souvent avec quelques légers troubles digestifs et une fièvre continue à type typhique, si les ganglions rétro-péritonéaux ne sont pas alors perçus à l'examen on peut parler d'une véritable forme typhoïde de G.M. qu'il est plus juste de placer dans les formes à type fébrile vu la pauvreté ou l'absence même des signes physiques. Nous voyons ainsi que les formes rétro-péritonéales sont excessivement rares, les ganglions abdominaux seront rarement décelés ; ils sont souvent masqués par une ascite ou forment un gâteau péritonéal qui égarera le diagnostic vers la péritonite tuberculeuse ; quelquefois aussi un volumineux œdème des membres inférieurs par compression en sera le seul signe. En présence de tels symptômes il faudra rechercher attentivement les adénopathies profondes en particulier dans les fosses iliaques. Nous devons ajouter que ces formes ganglionnaires abdominales pures sont très rares, elles s'accompagnent le plus souvent d'une atteinte viscérale : hépatique, splénique, pancréatique etc...

Il faudra distinguer cette tumeur ganglionnaire des tumeurs abdominales d'origine tout autre, en particulier des néoformations du mésentère, elles s'accompagnent souvent comme ces dernières de météorisme, d'ascite, de crises douloureuses et diarrhéïques (RAMOND).

Elles comprennent la forme lombo-aortique et les formes abdomino-pelviennes de BARBIER, GAUTHIER et CAILLIAU et enfin les formes mésentériques dans lesquelles ANTONELLI a individualisé une forme typhlomesaraïque, et ISAAC et HIRSCHFELD une forme splénomésaraïque. Notre observation n° III relate une forme ganglionnaire abdominale intéressant le groupe mésentérique de l'hypochondre droit, associée à une G.M. de la tête du pancréas, et dont la symptomatologie fut celle d'un abcès perforé.

II. — FORMES EXTRA-GANGLIONNAIRES

Nous pouvons observer des formes viscérales pures : pleurales, pulmonaires, osseuses, cutanées, spléniques, hépatiques, nerveuses, gastriques etc., ou des associations plus ou moins complexes de ces localisations.

1) *Forme pleurale :*

Elle se présente plus souvent à nous sous l'aspect d'une pleurésie séreuse, parfois fibreuse ou hémorragique : notre malade (obs. II) présenta ainsi, associé à une splénomégalie une pleurésie hémorragique. La forme classique est la banale pleurésie séro-fibrineuse à frigore. La forme typique Hodgkinienne se présente sous l'aspect d'une pleurésie maligne avec dyspnée, cyanose et sueurs glaciales.

Le liquide épanché présente-t-il des caractères particuliers ? non, mais quelques signes permettent cependant de penser à la granulomatose, ce sont :

- la bilatéralité de l'épanchement
- son abondance
- sa rapidité d'apparition
- sa rapidité de reproduction après évacuation

— sa constitution chimique : le liquide ponctionné est habituellement séro-fibrineux citrin ou légèrement rosé rarement hémorragique ; nous avons vu que ce fait n'est cependant pas exceptionnel et KRAUSS l'a signalé. Nous l'avons observé chez notre malade. Dans quelques cas l'épanchement est chyliforme (BROADBENT, FABIAN, WEBER et LEDINGHAM) il est exceptionnellement purulent : il s'agit alors d'une infection secondaire. L'albumine y est en grande quantité 35, 40, 45 grs, la réaction de Rivalta est positive, la fibrine s'y trouve en quantité modérée.

— Sa cytologie : on peut trouver un panachage cellulaire caractéristique (globules rouges polynucléaires, lymphocytes, grandes cellules endothéliales en abondance), mais cela est loin d'être constant. La prédominance lymphocytaire, type pleurésie tuberculeuse, est aussi fréquente. L'éosinophilie pleurale a été signalée (LORTAT et JACOB) et quelquefois même les cellules éosinophiles peuvent être très nombreuses (CLÉMENT, CAYLA, MÉNÉTRIER, BERTRAND, FONTAINE, LOUSTE). Lorsque plusieurs de ces signes évolutifs chimiques cytologiques, seront associés, il sera possible et même facile de faire le diagnostic ; mais il faudra en face d'une pleurésie qui ne fait pas sa preuve penser de parti pris à la G. M.

Cet épanchement est causé par des nodules granulomateux sous-pleuraux ; cette pleurésie peut être isolée ou combinée à des localisations pulmonaires que pourra alors décélérer la radiographie après évacuation du liquide pleural.

Cette forme est souvent accompagnée d'une fièvre ondulante, elle est souvent associée à une atteinte hépathique.

Lorsque la granulomatose embrasse à la fois la plèvre, le poumon et les ganglions médiastinaux on peut parler de forme thoracique dont la symptomatologie sera une combinaison des trois syndromes pulmonaire, pleural, médiastinal.

2) *Forme pulmonaire :*

Nous n'insisterons pas longuement sur ces formes admirablement décrites par FAVRE. Au niveau du poumon les néoformations granulomateuses peuvent présenter tous les intermédiaires entre la granulation fine et l'infiltration massive. Aussi peut-on observer au cours de l'atteinte pulmonaire Hodgkinienne primitive des accidents dont l'étiologie paraît être toute autre.

Suivant l'isolement ou la confluence des lésions la G.M. peut simuler : soit une tuberculose banale, une cortico-pleurite, une bronchite chronique avec emphysème soit une granulie, une pneumonie, un cancer du poumon.

Nous voyons ainsi quel intérêt considérable soulève au point de vue du diagnostic et des rapports avec la tuberculose cette localisation de la maladie de Paltauf-Sternberg.

3) *Forme ostéo-périostique :*

ZIEGLER, PARKES-WEBER ont été les premiers à signaler la possibilité de l'atteinte ostéo-périostique dont la réalité semble désormais acquise (AUBERTIN). Cette localisation ne s'observe dans aucune autre des pseudo-leucémies. La granulomatose maligne touche électivement les os spongieux : le sternum, les os du crâne, les vertèbres. Cette atteinte peut se faire en plusieurs points à la fois : sternum, clavicule, côtes, os frontal (CORNIL, HUGUET et LAMY).

Le premier cas d'atteinte du rachis fut signalé par ASKANAZY et touchait la 5^e vertèbre cervicale ; plus tard, CAILLIEU et KUMPELL et bien d'autres auteurs insistèrent sur ces dernières localisations. Cette atteinte vertébrale peut être primitive (CALVERT). Il faut bien connaître ces faits, qui sont rares il est vrai, pour pouvoir penser alors à la G. M.

Normalement la fréquence de la participation osseuse à la granulomatose dans les statistiques anatomiques varie de 30 à 76 %. L'existence dès le début d'une véritable ostéomyélite lymphogranulomateuse atteignant très précocement la colonne vertébrale, est donc un fait à retenir au point de vue pratique en ce qui concerne le diagnostic clinique de cette affection protéiforme.

4) *Formes nerveuses* :

Les complications nerveuses de la G.M. sont parmi les plus intéressantes ; elles sont habituellement secondaires. Mais la maladie peut quelquefois débiter par des troubles radiculaires, médullaires ou encéphaliques sans que rien n'ait attiré l'attention sur une localisation ganglionnaire ou viscérale (GOORMAGHTIGH).

Ces accidents ont été signalés pour la première fois par MURCHINSON, en 1869 ; depuis de nombreux auteurs ont attaché leur nom à cette question : GOODHART, GOWERS, WALTHARD, GOORMAGHTIGH et KUMPEL et CHAMPENOIS dans leurs thèses.

Exceptionnellement les accidents nerveux sont dus à la présence du tissu granulomateux au sein du parenchyme nerveux lui-même ; ce fait a pourtant été observé au niveau du cerveau et même de la moëlle : il peut s'expliquer aisément par la présence au sein du tissu nerveux du tissu d'Hortega qui ferait partie du vaste système réticulo-endotélial ; ils sont le plus souvent la conséquence d'une

compression de voisinage développée aux dépens des os ou de la dure-mère.

— *Les syndromes médullaires et radiculo-médullaires :*
L'atteinte du névraxe peut être dûe à la progression par les trous de conjugaison d'une masse lymphogranulomateuse paravertébrale entraînant au passage des troubles nerveux radiculaires. Dans d'autres cas le tissu granulomateux envahit l'espace épidual et comprime la moelle ou envahit l'espace sous-arachnoïdien et les vaisseaux, entraînant la nécrose et des images de myélite transverse. Enfin les accidents médullaires peuvent être dûs aussi à une atteinte nerveuse directe avec formation de lésions dégénératives toxi-ischémiques analogues à celles de l'anémie pernicieuse (GOORMAGHTIGH), ces lésions médullaires primitives connues depuis peu peuvent être dûes à trois causes différentes : à des lésions de nécrobiose médullaire liées sans doute à un processus ischémique et toxique à la fois (SCHAEFFER) ce peuvent être aussi des foyers de ramollissement (WOLHARD) dûs à l'envahissement des gaines lymphatiques périvasculaires, par le tissu granulomateux. On peut enfin trouver des lésions cordonnales dégénératives ressemblant à celles des scléroses combinées, signalées dans les syndromes neuro-anémique. ALLAN et BLACKLOCK ont ainsi trouvé chez un malade les lésions des faisceaux pyramidaux au niveau de la moelle cervicale et lombaire. DEVERREUX et FORREST ont trouvé dans un cas une atteinte des cordons postérieurs et latéraux dans la région cervicale.

Quels sont en présence de manifestations médullaires ou radico-médullaires les caractères qui permettent de penser à une G.M. Il s'agit d'une paraplégie flasque ou spasmodique s'installant progressivement mais toujours assez rapidement.

L'absence des douleurs radiculaires n'est pas exceptionnelle.

La compression isolée des racines antérieures ou associée à celle des racines postérieures est relativement fréquente (Kimpel).

L'évolution de ces paraplégies est rapidement mortelle (cas de Walhard : trois semaines), elle est la conséquence des phénomènes généraux et non des paralysies.

Une amélioration, voire même une guérison temporaire sous l'influence de la radiothérapie est peut être le symptôme qui appartient le mieux en propre à la G. M.

Notre observation n° 1 relate l'histoire d'un malade qui, après des déterminations multiples présenta une paraplégie par compression médullaire, que l'examen lipiodolé situa au niveau de la quatrième dorsale.

Manifestations cérébrales. — Le tableau clinique des manifestations cérébrales de la G. M. est souvent imprécis; ces manifestations sont le plus souvent terminales, ce sont alors : de la céphalée, des convulsions généralisées ou Bravais-Jacksoniennes, un état d'obnubilation ou même un coma, qui font penser à cette redoutable localisation.

On n'a encore jamais observé de granulomatose primitive du cerveau et c'est toujours au cours d'une G.M. qu'on a découvert ces symptômes cérébraux. Mais à priori une telle localisation est possible puisque on l'a observée dans le tissu médullaire et que le cerveau, aussi bien que la moelle possède un tissu d'Hortega.

HECKER et FISCHER ont découvert les premiers à l'autopsie d'un Hodgkinien des lésions du centre ovale. COLRAT une tumeur adhérente à la dure-mère et à la pointe du cervelet droit coexistant avec une autre néoformation à la pointe du lobe occipital. Tout dernièrement ROGER et OLMER ont décrit des paralysies des nerf crânien et un syndrome d'hypertension intra-crânienne au cours de la G.M.

Un élément important du diagnostic est l'amélioration par la radiothérapie ; un spasme masticateur associé à une aphasie et à des convulsions furent ainsi momentanément supprimées dans un cas rapporté par GINSBURG. DESBUREAUX ayant observé l'apparition d'un diabète insipide 9 ans après le début d'une G.M. pense que ce syndrome est en rapport avec une tumeur granulomateuse car la radiothérapie donna ici aussi une amélioration transitoire.

5) *Formes cutanées et ganglio-hypodermiques :*

a) *Formes cutanées :* La localisation à la peau et au tissu cellulaire sous-cutané ne saurait surprendre dans une maladie dont le processus intéresse avec prédilection les éléments du tissu réticulo-endothélial. Depuis AUDRY et NANTA ces localisations quoique rares sont bien connues et CAILLIAU a réuni 38 observations de formes cutanées pures.

On peut classer les manifestations cutanées au cours de la G. M. en manifestations spécifiques et non spécifiques (LÆDERICH).

Les manifestations non spécifiques : elles ont un aspect banal et sont communes à d'autres affections : ce sont : du prurigo accompagné alors de prurit intolérable empêchant le sommeil, ou des lésions diverses : lichénification, érythème, pigmentation, altération des poils et des phanères, éruptions zostériformes, sclérodermie.

Les manifestations spécifiques : leur substratum anatomique est du tissu granulomateux. Ce sont : des infiltrations nodulaires, allant de la grosseur d'un grain de mil à une lentille ou des infiltrations diffuses en placard ; elles ont été décrites par GROSZ en 1906, et étudiées par :

HECHT, BRUNZGAARD, NOTTHAFT, ZIEGLER, GUGGHEIM, AUDRY, NANTA, FAVRE, LOUSTE etc...

Ces lésions s'ulcèrent quelquefois et LÆDERICH, MAMOU et BEAUCHESNE avec MOUSSON ont étudié les rapports de ces lésions cutanées ulcéreuses granulomateuses avec le mycosis fongoïde.

b) *F. Ganglio-hypodermiques* :

L'intérêt des localisations au tissu cellulaire sous-cutané paraît résider dans les erreurs de diagnostic qu'elles peuvent entraîner, surtout lorsque l'infiltration se développe, comme pour notre cas (obs I) dans la région mammaire.

F. CAILLIAU (de Rouen) a ainsi rapporté l'observation d'une malade chez laquelle « le palper percevait une induration dermo-épidermique faisant corps avec la glande mammaire, et des adénopathies, le long du grand pectoral et dans le creux sus-claviculaire. Tout permettait d'envisager un néoplasme du sein. La glande fut opérée, les ganglions curettés. L'examen montra l'intégrité du sein, et des nodules granulomateux confluent dans le tissu lâche périglandulaire et les ganglions ». Le même auteur cite un autre cas de localisation mammaire chez une femme qui refusa l'opération. Des adénopathies apparurent dans les territoires sus-claviculaires et axillaire, l'induration s'étendit, le mamelon se rétracta. L'affection resta localisée pendant de longs mois. La vérification nécropsique redressa le diagnostic.

A mentionner encore une observation de PETRIGNANI concernant une femme âgée, porteuse d'une tumeur du sein d'apparence squirrheuse, sans autre détermination. Sa nature granulomateuse fut affirmée par la biopsie.

6) *Forme Hépatique :*

Il est assez fréquent de constater au cours de la granulomatose une augmentation légère de volume du foie ; mais l'atteinte hépatique peut-être beaucoup plus marquée et peut même prendre la première place dans le tableau clinique. C'est Jean OLMER en 1932 qui a été le premier à mentionner ces faits ; depuis de nombreuses publications ont paru à ce sujet (NOVAK, MICHEL, BUNTING, OLMER, MOS-SINGER, AUDIER). Lorsque la maladie de Hodgkin s'attaque aux viscères abdominaux c'est le plus souvent au foie qu'elle prédomine. HOLMER distingue 2 formes :

a) *Les formes hépatomégaliqes :*

Quels innombrables problèmes posent l'atteinte hépatique Hodgkinienne pure ? Tout le diagnostic en est à faire d'avec les « gros foies solitaires » surtout si l'on songe que la formule hématologique est alors peu caractéristique : anémie avec leucopénie et sans éosinophilie (BIERI) ; seule une polynucléose neutrophile relative pourra orienter le diagnostic ajouté à quelques symptômes accessoires parmi lesquels le prurit et la fièvre de type ondulant.

Il est surtout difficile de différencier ces formes de l'abcès du foie ou de la tuberculose isolée de cet organe : ainsi le cas d'HOLMER fut pris au début par un abcès du foie ; ce n'est que l'apparition plus tardive d'adénopathies et la formule hématologique qui permirent un diagnostic ultérieur que confirma la biopsie. A cette hépatomégalie peut s'ajouter une ascite, un œdème des membres inférieurs : tel fut le cas du malade de Michel BECHET et BRES pour lequel on pensa longtemps à une cirrhose de Laennec. Armand DELLILE et BOISSONET ont observé un cas semblable chez un enfant de 12 ans ; il apparut par la suite une tuméfaction conjonctivale des paupières qui serait paraît-

il caractéristique de la G.M. et qui associée à la formule hématologique leur permit le diagnostic.

b) *Une forme ictérique* fut rapportée par HOLMER : l'ictère progressif aboutit peu de temps avant la mort à un ictère grave ; cet ictère pense l'auteur est dû à une compression des voies biliaires mais peut-être aussi à une atteinte hépatique ; BIBUS tout dernièrement publiait une observation identique et pensait comme HOLMER. L'impossibilité des vérifications nécropsiques dans ces deux cas laisse la pathogénie de ces ictères encore en suspens.

On peut aussi voir en association avec l'atteinte hépatique évoluer une splénomégalie. DIMITRESCO observa un syndrome abdomino-péritonéal à la suite d'une pleurésie, il soulève à ce propos le problème de l'étiologie de la G.M. qu'il considère comme une tuberculose atypique. Citons encore la forme hépato-splénomégale rapportée par DUTHOIT, MARTIN et DUPIRÉ.

L'évolution de ces granulomatoses hépatiques est hautement maligne, elles aboutissent rapidement à la mort, les métastases apparaissent très précocement.

Cette forme méritait bien qu'on s'y arrête, nous n'en avons pas cependant trouvé parmi les observations que nous avons recueillies dans le service de M. le Professeur RIMBAUD.

7) *Forme Splénique :*

La rate, fréquemment augmentée de volume dans la granulomatose généralisée, peut voir évoluer pour son propre compte des nodules granulomateux constitués dans son parenchyme.

La très grosse rate, la rate tumeur a été signalée par ZIEGLER, puis son existence a été mise en doute et on a même considéré les faits publiés comme étant des erreurs

de diagnostic. C'est l'opinion de FAVRE et COLBAT ; pour ces auteurs, la splénomégalie coexiste avec des adénopathies périphériques. En réalité de nombreux cas où la tuméfaction splénique a été la seule manifestation d'une granulomatose ont été publiés par la suite. .

AUBERTIN et LÉVY rapportent une observation où la splénomégalie a été le seul symptôme pendant 7 ans.

Au point de vue du diagnostic de ces formes, la confusion avec la leucémie myéloïde peut être évitée par l'établissement de la formule hématologique. De plus, elles sont fréquemment associées avec des déterminations pleurales ou pulmonaires (LUTENBACHER, CURTIS et DOUMER).

Tel fut le cas de notre malade n° 2 qui présenta un syndrome spléno-pleural.

« La constatation d'une splénomégalie chez une malade qui a une pleurésie est un élément de diagnostic de la lymphogranulomatose » (Prosper MERKLIN et WOLF).

«Le syndrome *spléno-pleural* est propre à la granulomatose en voie d'extériorisation clinique » (AUBERTIN).

Ces formes s'accompagnent souvent d'une fièvre ondulante.

8) *Formes viscéro-ganglionnaires « abdominales » :*

Fréquemment plusieurs viscères abdominaux sont touchés à la fois et ces lésions parenchymateuses peuvent coexister avec des tuméfactions ganglionnaires rétro-péritonéales : ce sont ces formes que nous pouvons appeler abdominales. Tout récemment BACALOGLU et MARIN et NACHESCO les ont étudiées. Ils rapportent une forme à prédominance splénomégalique (rate : 1200 grammes) accompagnée d'une hépatomégalie légère et d'adénopathies lombo-aortiques chez un homme de 43 ans. Une femme de 30 ans présenta une tuméfaction hépatique (foie, 2000 grs) accompagnée d'ascite et de tuméfaction des ganglions ré-

tro-péritonéaux. Enfin, un homme de 30 ans présenta une forme hépato-splénomégaly (rate : 600 grs, infiltration jaune lardacée dans les espaces portes du foie, avec adénopathies mésentériques et lombo-aortiques).

Quelques particularités sont à noter dans ces formes abdominales. 1° *la formule hématologique* : dans ces trois cas la leucopénie était la règle, il n'y avait pas d'éosinophilie. A côté de la leucopénie avec neutrophilie, il y avait une anémie secondaire intense ; les auteurs concluent que cette formule leucocytaire à caractère particulier peut-être d'une grande valeur pour le diagnostic.

2° *La fièvre* : HARVIER, BACALOGU, MARIN et NACHESCO soulignent que la fièvre prend un caractère ondulant dans les formes profondes de la lymphogranulomatose.

3° *Autres symptômes* : Dans ces formes abdominales on observe fréquemment des troubles gastro-intestinaux, anorexie, diarrhée, entrecoupée de courtes périodes de constipation. Enfin le prurit, symptôme à peu près constant dans les formes périphériques est le plus souvent absent dans ces formes.

« On peut donc conclure que devant une maladie à fièvre ondulante avec anémie de type secondaire, leucopénie, neutrophilie sans éosinophilie, splénomégaly, il faut penser en premier lieu à la lymphogranulomatose, forme abdominale même lorsqu'il n'y a pas des adénopathies périphériques ». (BATALOGU et MARIN et NACHESCO).

La seule observation de G.M. abdominale (n° III) que nous relatons dans notre travail ne présente avec la description précédente qu'une seule analogie : l'anémie. Ses autres caractéristiques furent :

- Une leucocytose (25.000) avec neutrophilie (92 %) ;
- Une courbe fébrile de type hectique ;
- Enfin une symptomatologie d'abcès gastrique.

9) *Formes Digestives :*

Ce sont celles dans lesquelles les formations lymphoïdes et conjonctives du tractus digestif sont atteintes les premières. L'atteinte des voies supérieures est très rare ; ces cas peuvent demeurer purs, mais la généralisation peut survenir au bout d'un temps très long ; avant cette dernière on ne peut alors relever aucun des signes majeurs de la maladie de Hodgkin.

On peut, en gros, distinguer des formes gastriques et intestinales.

a) *Les formes gastriques* peuvent simuler l'ulcus ou le cancer ; dans notre travail on trouvera une forme simulant le cancer, une autre l'ulcus. Les formes plus basses peuvent revêtir le tableau d'une entérite tuberculeuse. On peut aussi voir des localisations multiples à divers étages ; c'est là un élément caractéristique de la maladie de Hodgkin ; nos deux cas viennent s'ajouter aux nombreux cas déjà publiés.

C'est SCHLAGENHAUFER qui, en 1913, a publié le premier deux cas à localisation gastro-intestinale. Depuis HAYDEN APFELBACH en 1927, rassemble vingt neuf cas dont trois personnels : 12 touchaient l'estomac et l'intestin à la fois, 16 l'intestin, 1 l'estomac seul.

En 1932, CHENE ajoutait à ces nombreux cas déjà publiés, douze nouvelles observations parmi lesquelles une de François RAMON, CHENE et SOULES qui est la première observation française de lymphogranulomatose maligne de l'estomac.

Depuis de nombreux faits analogues ont été signalés.

BINCER et PENECKE : granulomatose primitive du jéjunum. VASANT, KANDEKAR : granulomatose iléo-coecale. A noter encore les trois cas de PAPE atteignant l'un le duodénum, l'autre l'iléon et le cœcum, le dernier enfin le côlon descendant.

Dans notre observation III il s'agit non pas d'une lésion à point de départ digestif mais d'une forme ganglionnaire primitive à double foyer, l'un intéressant la tête du pancréas et le pédicule hépatique, l'autre le groupe mésentérique de l'hypochondre. Ce n'est que secondairement que les viscères voisins (reins et estomac) ont été atteints.

Dans l'observation n° IV il s'agit d'une forme gastrique primitive de la G. M. , simulant le cancer avec son achlorhydrie et son aspect radiologique.

L'extrême difficulté et même l'impossibilité d'établir un diagnostic dans ces cas est évident. Il n'existe aucun repère lorsque ces formes sont strictement localisées au tractus digestif. Rien ne permet de les dépister : pas d'adénopathie périphérique, pas de prurit, pas de réaction humorale spécifique de cette affection qui puisse la faire soupçonner. Un seul stigmate fidèle, mais de faible poids quand il est isolé est la polynucléose neutrophile qui ne nous a jamais manquée dans ces cas là.

AUTRES LOCALISATIONS

Nous ne ferons que signaler sans y insister les localisations exceptionnelles aux muscles, au coeur (DALOUS) au thymus, à l'amygdale, au larynx, au pharynx, aux glandes salivaires du pancréas (observation III à la surrénale (forme addisonienne de la maladie de Hodgkin) (RUIZ) à l'ovaire, à la thyroïde (JOSE PRESNO et BASTINNY) et même aux organes des sens (ZIEGLER).

II. — FORMES FEBRILES

La fièvre qui appartient au tableau symptomatique ordinaire de la Granulomatose maligne peut, dans certains cas, représenter la dominante clinique à l'exclusion de toute manifestation localisée : c'est à ces faits qu'il faut réserver la dénomination de *formes fébriles* de la G. M. On a reproché à ce terme de ne pas tenir compte de la présence constante de déterminations ganglionnaires ou extra-ganglionnaires profondes, qui s'extériorisent souvent à une phase plus évoluée de la maladie ou sont, du moins, toujours vérifiées à la nécropsie. Sans doute, et on ne peut guère concevoir qu'il en soit autrement en l'état actuel des connaissances, puisqu'en l'absence de données bactériologiques ou sérologiques qui nous font défaut, ces lésions sont la seule signature de la G.M. et seules en permettent le diagnostic : la spécificité de la G.M. est, jusqu'à plus ample informé, d'ordre anatomo-pathologique. Mais l'appellation de « formes fébriles » est amplement justifiée par l'allure symptomatique et évolutive des cas décrits sous ce nom et capables de dérouter, quelquefois jusqu'à la fin de leur évolution, le clinicien le plus averti.

Nous pouvons classer ces formes fébriles en quatre types dominants :

a) *Il en est de rapidement mortelles* (quelques semaines avec fièvre élevée, en plateau, à faibles oscillations se présentant donc comme des septicémies (cas de PAL et EBSTEIN, d'HARVIER, de J. TAPIE, de MARGOT, ZEYEN),

b) *Il existe des formes de durée plus longue* (quelques mois) s'accompagnant d'une fièvre continue, d'allure typhoïde : GUICHARD en a réuni un certain nombre de cas dans sa thèse et à Montpellier même MM. Louis RIMBAUD,

ANSELME-MARTIN, RAVOIRE et GUIBERT en ont rapporté une observation particulièrement démonstrative que nous reproduisons ici et tout dernièrement celui de BACALOGLU et MARIN, ENACHESCO où l'hyperthermie atteignit 42°,5. L'évolution totale dura 45 jours.

c) *On a pu suivre des cas où la courbe évoluait avec un type palustre* ; nous en rapportons ici une belle observation. (Obs. n° I), Jean OLMER en rapporte également un cas.

d) *Il faut enfin signaler des cas où pendant de nombreux mois une fièvre ondulante a été le seul symptôme de l'affection.* Les faits appartenant à ce troisième groupe paraissent assez rares. O. WEILL, Ch. RABIER et DE WALSCHÉ en ont publié deux observations ; leur premier malade avait présenté quatre ondulations thermiques, leur deuxième, sept ; dans les deux cas, les périodes fébriles, d'une durée de 3 à 5 semaines et très régulières, étaient séparées des voisines par une phase d'apyrexie de 6 à 12 jours, des crises sudorales complétaient le tableau ; l'apparition des adénopathies révélatrices fut préterminale. Dans une observation comparable, produite par HALL, il n'y eut jamais de tuméfaction ganglionnaire apparente. H. GRENET, P. ISAAC, GEORGES et A. BRAULT ont rapporté récemment à la Sté Médicale des Hôpitaux de Paris un cas analogue, fébriles qui se succédèrent, chez leur malade, pendant plusieurs mois ; à la discussion qui suivit, BRULE, LEMIERRE, DEBRE firent mention de faits personnels très semblables.

Dans l'observation n° VI, on verra comment le caractère ondulant de la courbe thermique, les arthralgies au début, leurs sueurs, la localisation testiculaire, la conservation relative pendant plusieurs mois de l'état général ont pu entraîner le diagnostic clinique de Fièvre de Malte, d'autant que ce diagnostic était porté chez un sujet habi-

lant un foyer reconnu d'endémie maltaise. Le fait que l'erreur ait été commise par un médecin particulièrement habitué à dépister et à suivre des mélitococcies, met en évidence les difficultés que soulèvent de tels faits.

Nous ne nous arrêterons pas à discuter les résultats douteux de la séro-réaction de Wright et de la première intradermo-réaction pratiquées, dans notre cas, résultats qu'explique parfaitement la vaccinothérapie qui avait été récemment mise en œuvre.

Devant les constatations histologiques et l'évolution ultérieure, le diagnostic de Fièvre de Malte ne saurait évidemment être envisagé, d'autant que le caractère ondulant de la fièvre est assez souvent observé dans la Granulomatose maligne à forme commune. Certains auteurs (CHEVALIER) tendent même à considérer ce type de fièvre comme le plus caractéristique de la Granulomatose maligne. En fait nous l'avons vu le plus fréquemment, la courbe thermique, irrégulière, échappe à toute systématisation.

Cependant les observations dans lesquelles l'ondulance se produit, présentent un intérêt assez considérable. Tous les auteurs qui ont mentionné ce type fébrile, ont insisté sur son étonnante régularité ; nous trouvons ce caractère dans les cas de O. WEILL et celui de GRENET plus haut signalés ; BARRON note chez un de ses malades, 13 poussées fébriles de 8 jours chacune, se reproduisant à des intervalles de trois semaines « extraordinairement réguliers » ; MAZET a rapporté un cas dans lequel une courbe ondulante s'est déroulée pendant 18 mois au rythme immuable de 20 jours par ondulation. Ces constatations ont amené leurs auteurs à des hypothèses pathogéniques, invérifiées mais séduisantes, tendant à admettre que la fièvre ondulante représente l'expression clinique du cycle évolutif d'un germe, parasite pour BARRON, virus tuberculeux pour MAZET.

Observations

OBSERVATION I

FORME A DETERMINATIONS MULTIPLES

Granulomatose maligne de longue durée, avec adénopathies sus-claviculaires bilatérales et axillaire gauche, infiltration hypodermique pseudo-tumorale des régions claviculaire et mammaire du côté gauche, adénopathies médiastinales avec réaction pleurale légère et passagère bilatérale, poussée de purpura rhumatoïde, paraplégie par détermination rachidienne avec blocage complet au niveau de la 4e dorsale.

E... Aimé, âgé de 28 ans, ajusteur-mécanicien, entre salle Combal le 3 Janvier 1934, porteur d'adénopathies multiples. Pas d'autre antécédent pathologique qu'une atrophie testiculaire à la suite d'oreillons survenus à 17 ans.

Le début de la maladie remonte à plus de deux ans. En décembre 1931, il voit apparaître deux petits ganglions cervicaux. Une biopsie en est faite, dont il ne connaît pas le résultat. Il est traité pendant six mois par des injections de sels d'or, d'arsenic et par les rayons ultra-violets.

Après une accalmie de quatre mois, se produit, en décembre 1932, une nouvelle poussée ganglionnaire sous la cicatrice de l'incision biopsique ; un traitement identique entraîne sa régression partielle. En mai 1933, on enlève opératoirement le bloc adénopathique, l'ablation est complétée par une nouvelle série d'irradiations ultra-violettes.

En octobre 1933 commence à se manifester la poussée poly-ganglionnaire pour laquelle le malade s'est fait hospitaliser : adénopathies sus-claviculaires, axillaire gauche avec limitation des mouvements de l'épaule et gêne douloureuse du membre supérieur correspondant, gêne à la base de l'hémithorax gauche, légère dyspnée. Examen radiologique du thorax : aucune particularité.

Le 23 décembre, il est pratiqué une nouvelle biopsie montrant « une prolifération d'histiocytes du système réticulo-endothélial du ganglion examiné, et même de sa trame conjonctive et de la paroi des vaisseaux (cellules adventitielles de Marchand). Ces éléments deviennent parfois atypiques présentant des mitoses et des amitoses fréquentes. De plus, les polynucléaires éosinophiles abondent » (Dr. H. L. GUIBERT).

A l'entrée, on constate : dans la région sus-claviculaire droite, un gros ganglion unique du volume d'une grosse amande, indolore, très mobile ; dans la région sus-claviculaire gauche, un paquet ganglionnaire pris dans une gangue de périadénite ; dans la région axillaire gauche, un très gros ganglion du volume d'un œuf. La rate n'est pas hypertrophiée ; le foie paraît normal. L'auscultation des poumons montre une légère submatité avec un peu d'obscurité respiratoire au sommet gauche en avant. Il y a une fièvre irrégulière ; le malade n'accuse pas de prurit. L'examen hématologique (voir plus loin) montre une polynucléose neutrophile 74 p. 100 pour 12.600 globules blancs) avec légère éosinophilie (5 p. 100).

Evolution : On institue un traitement radiothérapique : irradiations par les portes d'entrée sus-claviculaire droite et gauche, et axillaire gauche ; 28 séances du 8 Janvier au 16 Mars 1934. Elles amènent la fonte des masses ganglionnaires. Le malade sort le 18 Mars 1934.

Nouveau séjour : Nouveau séjour à l'hôpital à partir du 9 Mai 1934. L'état général est bon. Pas de ganglions à droite ; dans l'aisselle gauche, un gros ganglion mobile ; dans la région sus-claviculaire gauche, la masse adénopathique est moins importante que lors du premier examen, mais on note un empatement pré-claviculaire, dur au palper, donnant un son mat à la percussion, déformant la région. Rien à l'examen du thorax. Pas de fièvre actuellement. Les résultats de l'examen hématologique sont à peu près identiques à ceux de janvier.

Une troisième biopsie est faite (ganglion du groupe mammaire externe) « Hyperplasie d'éléments lymphocytaires et réticulo-endothéliaux avec monstruosité cellulaires (cellules de Sternberg plus ou moins typiques) et grande abondance de polynucléaires éosinophiles ; cet aspect histologique réalise le type de la maladie de Hodgkin. A noter une tendance à la « sclérose ». (Docteur H. L. GUIBERT).

Les examens radiologiques pratiqués (Prof. P. LAMARQUE) montrent : 1° un élargissement considérable de l'ombre cardiaque pouvant être du à des ganglions hilaires ; le médiastin postérieur est libre ; 2° l'intégrité de la clavicule gauche et de l'articulation sterno-claviculaire correspondante.

Il est prescrit un nouveau traitement radiothérapique. 26 séances sont subies du 9 août au 30 octobre. A noter la constatation, le 18 septembre, d'une légère obscurité respiratoire aux deux bases, avec vérification radiographique

d'un voile pleural à droite. Le malade sort le 15 novembre 1934.

Troisième séjour au service à partir du 4 mars 1935. On constate : fièvre irrégulière entre 37°5 et 39° ; un paquet ganglionnaire dans l'aisselle gauche, immobilisé, du volume approximatif d'une mandarine.

Dans la région claviculaire gauche, il existe un empatement étendu, d'aspect tumoral, effaçant les creux sus et sous-jacents, avec aspect cireux des téguments ; mat à la percussion, très dur au toucher, fixé aux plans profonds, adhérent à la peau qu'on ne peut pincer, prolongé enfin vers les zones avoisinantes par une infiltration œdémateuse, avec varicosités superficielles, qui s'étend à la région axillaire et à l'hypochondre gauche.

Le malade se plaint d'un point de côté thoracique gauche avec gêne respiratoire, survenu quelques jours auparavant ; l'examen décèle à la base gauche de la matité avec forte obscurité respiratoire, mais sans bruits surajoutés.

Les divers examens humoraux donnent des résultats normaux : azotémie à 0,23 ; cholestérolémie à 1,63 ; réactions de Wasserman négatives ; urines normales.

Il est fait une troisième série radiothérapique (16 séances) du 11 Mars au 17 Avril, avec deux portes d'entrée : hémithorax gauche, aisselle gauche.

Le 13 Mai se manifeste une poussée de *purpura rhumatoïde* : élévation thermique, douleurs dans les articulations (genoux et poignets), apparition de nombreuses pétéchies sur les avant-bras et les jambes ; pas d'angine.

Le 13 Mai, il est fait une série complémentaire d'irradiations profondes, avec la région axillaire droite comme porte d'entrée : 6 séances terminées le 4 Juin.

Le 11 Juin, on constate que l'infiltration de la région claviculaire gauche s'est étendue progressivement à la région

mammaire correspondante, formant un bloc rigide et non mobilisable ; on note la présence de ganglions le long du bord interne du biceps du même côté ; la tuméfaction est devenue douloureuse ; l'hémithorax est partiellement immobilisé. L'examen radiographique du 5 Juillet mentionne : « le jeu diaphragmatique gauche, quoique légèrement réduit, existe cependant et l'opacité observée ne paraît pas être en rapport avec un épanchement pleural, mais plutôt due à la projection de la tumeur pariétale perçue à la palpation » (Prof. P. LAMARQUE).

Du 9 au 30 Juillet, cinquième série de roentgenthérapie : 6 irradiations ; dose totale de 1500 r ; porte d'entrée par la paroi thoracique gauche.

Le 5 Octobre, apparition d'un symptôme nouveau : douleur dans la région interscapulaire, et, à la toux, douleurs à type fulgurant dans les deux membres inférieurs. Le 17 Octobre, se produisent des troubles de la marche qui devient difficile. A l'examen, il existe de la parésie des membres inférieurs ; ils ne peuvent être soulevés du plan du lit qu'isolément, et ne peuvent vaincre une faible résistance. Les réflexes tendineux sont normaux, mais il existe un signe de Babinski à droite. Paresthésies dans les membres inférieurs ; hypoesthésie profonde, surtout marquée à droite ; la piquûre est interprétée comme un contact jusqu'à la base du thorax ; la miction est à peine sentie.

L'exploration radiographique de la colonne vertébrale ne montre pas d'image de lésion osseuse.

L'impotence motrice va aller s'aggravant, restant toujours plus importante à droite, et, le 23 Octobre, on note : hyperréflexivité des membres inférieurs avec clonus du pied très important à droite, ébauché à gauche, signe de Babinski à droite, réflexe cuboïdien normal.

Epreuve lipiodolée les 24, 26 Octobre.

Ponction lombaire. La pression (manomètre de Claude) est de 35 cms d'eau ; après soustraction de 12 cc. de liquide, elle s'abaisse à 3 cms ; la toux la fait remonter à 13 cms ; épreuve de Queckentadt négative. Il est injecté 3 centimètres cubes de Lipiodol.

Ponction sous-occipitale : Il est prélevé 7 cc. de liquide céphalo-rachidien clair. On injecte 1,5 de Lipiodol.

Analyse du liquide céphalo-rachidien :

	Prélèvement Lombaire	Prélèvement sous-occipital
Cytologie (Nageotte)	0,6 élément	0,2
Albumine	1.80 p. 1000	0,37
Chlorures	7.40	7,40
Réaction de Wasserman	négative	
Réaction de Meinicke	négative	
Réaction benjoin colloïdal	00000	22222, 210000.

Radiographies : Après l'injection lombaire, le malade est placé en position de Trendelenburg : arrêt du lipiodol au niveau du disque intervertébral D. 4 et D. 5 ; le lipiodol forme une masse compacte au niveau des vertèbres sous-jacentes ; la limite supérieure est horizontale et présente très légères franges, aucune parcelle de lipiodol n'a franchi cette limite.

Après injection sous-occipitale, le lipiodol s'arrête au niveau de l'interligne D.3. et D.4. ; son extrémité inférieure est légèrement effilée et très floue.

On peut donc localiser exactement le siège de la compression au niveau de la quatrième vertèbre dorsale.

Radiothérapie pénétrante centrée sur D.4.

Le 15 Novembre, le malade note une amélioration de la motilité. Un examen pratiqué le 27 Décembre donne les résultats suivants : paraplégie incomplète ; réflexes ten-

dineux vifs, sauf le rotulien gauche qui est normal ; clonus du pied bilatéral ; pas de clonus de la rotule ; signe de Babinski positif à droite ; à gauche, réflexe cutané plantaire normal ; les réflexes crémastériens et cutanés abdominaux sont présents ; hypoesthésie remontant à trois travers de doigts au-dessus de l'ombilic ; douleur en ceinture à la base du thorax.

Le 23 Janvier 1936 il est mentionné en outre : signe de Babinski devenu bilatéral ; pas de signe de Mendel-Bachterew ; signe de Rossolimo positif à droite, négatif à gauche ; apparition de réflexes d'automatisme médullaire.

Le 20 Mars, l'état du malade s'aggrave subitement ; la température s'est élevée à 40° accompagnée de frissons et de sueurs ; l'auscultation fait entendre à gauche un souffle tubaire intense. A noter la survenance d'une très nette héli-congestion droite de la face, avec hémisudation correspondante.

Le malade, emporté le 30 Mars, meurt le 31.

Courbe fébrile : La longue courbe fébrile que nous avons pu constituer présente les caractères suivants : dans l'ensemble, température irrégulière et peu élevée, affectant le plus souvent un type rémittent avec oscillations de 1 degré entre 37° et 38° ; par phases, des ondulations fébriles de plus ou moins longues durée, atteignant 39°, mais rares et sans aucun caractère de périodicité ; de longues périodes d'apyrexie complète (nous en avons noté une de plus de deux mois) enfin une phase terminale de fièvre élevée dépassant 40°, d'allure septicémique. Dans l'ensemble, il est indéniable que les périodes d'apyrexie sont surtout apparentes et durables à la suite des séries radiothérapiques.

Examens hématologiques : Les examens en séries des globules sanguins ont donné des résultats sensiblement constants :

	G.R.	G.B.	Poly. neu.	Poly. éos.	Poly.baso.	G. Mono.	Lymphoc.	Formes anormales
13 Déc. 33	5.472.000	12.600	64	5	3	2	16	0
18 Mai 34	5.300.000	14.400	74,7	3	0,7	3,3	18,3	0
3 Juil. 34	5.100.000	12.200	77	3	0	6	14	0
9 Nov. 34	5.240.000	7.500	76	2	0	2	20	0
6 Juil. 35	5.500.000	12.000	79	3	0	2	18	0
11 Sept. 35	4.780.000	7.200	80	4	0	2	14	0
13 Mars 36	5.200.000	14.400	83	3	1	4,5	8,5	0

Donc polynucléose neutrophile avec légère éosinophilie. A noter le chiffre constamment élevé des globules rouges. Il convient aussi de remarquer que la phase terminale de la maladie n'a pas été marquée, comme il est de règle, par de la leucopénie avec anémie, ce qui permet d'admettre, fait qui cadre avec l'allure fébrile des derniers jours et les symptômes constatés, que la sujet a été emporté par une infection intercurrente (pneumonique probablement) et non par le développement progressif de sa granulomatose.

OBSERVATION II

FORME SPLENOPLÉURALE AVEC ASCITE

Granulomatose maligne avec forte splénomégalie, épanchement hémorragique bilatéral, ascite, apparition préterminale d'une légère adénopathie cervicale.

L... Louise âgée de 63 ans, sans profession, entre le 1 Octobre 1935, mais le début remonte à deux mois et demi (Août).

Début brusque avec sensation de pesanteur dans l'hypocondre gauche. Œdème bi-malléolaire ; augmentation de volume de l'abdomen ; dyspnée d'effort assez intense.

La malade est envoyée au service du professeur RICHE.

Les examens cliniques et radiologiques font conclure :

Tumeur de la région de l'hypocondre gauche

Épanchement pleural hémorragique bilatéral (ponction),

Ascite non ponctionnée.

La malade assise sur son lit est dyspnéique et se plaint de pesanteur abdominale.

Antécédents : Pas d'antécédent pathologique.

L'examen de l'appareil respiratoire révèle un syndrome d'épanchement pleural des deux bases. Ponction 1250 cc. à gauche, 400 cc. à droite.

Appareil cardio-vasculaire : rien à signaler. Tension artérielle 13/8.

Appareil digestif : Abdomen volumineux, dur, tendu. Tympanisme généralisé. Probablement ascite libre ? Masse volumineuse dans l'hypocondre gauche, (bord antérieur au voisinage de l'ombilic). La ponction de la rate ramène du sang, pas de liquide ascitique.

Evolution : Le 16 Octobre 1935 apparaissent des Adénopathies cervicales bilatérales, dures, indolores surtout marquées à gauche. La biopsie révèle une G.M.

Temp. 37°5, 38° presque en plateau.

La malade est envoyée au Centre. Le 20, décès subit par syncope.

Autopsie impossible ; emportée par la famille.

Examens de laboratoire :

Urines : 20 Oct. Quantité 200 cc. en 12 heures.

Albumines : traces très nettes.

Pas de sucre, pas d'éléments biliaires.

Pas d'excès d'urobiline.

Réaction de Meyer négative.

Culot : rares leucocytes, granulations d'urates.

Pas de cylindres.

Réaction de Weinberg : négative.

Réaction de Besredka : négative.

Azotémie : 0 gr. 16 par litre.

Examen des Crachats (5 Oct.) : pas de B. K.

Ponction de la rate : sang, mais pas de parasite visible.

Liquide pleural : pas de B. K. ni d'autres germes. Très nombreux leucocytes 70 % de lymphocytes et 30 % de polynucléaires. Culture sur gelose ascite négative. Albumines : 49,5. Chlorures : 6,6. Rivalta : négatif.

Examen Radiographique :

Pas d'image nette du rein ni de la rate ; à signaler spondylose dorso-lombaire. Pas d'adénopathie médiastinale. Pas d'image de condensation pulmonaire. Epanchement pleural à gauche.

Biopsie cervicale : Prolifération anarchique et infiltrante d'éléments lymphoïdes et réticulo-endothéliaux réalisant un faciès histologique atypique de la maladie de Hodgkin avec cellules de Sternberg à divers stades évolutifs.

<i>Formules sanguines</i>	3/10/35	16/10/35
G. R.	5.180.000	4.520.000
G. B.	10.000	7.200
Hémoglobine	30 %	
Valeur Globulaire	0,87	
Polynucléaires	90	92
Eosinophiles	0	0
Basophiles	0	0
Grands Monucléaires	1	9
Lymphocytes	9	
Formes anormales	0	0

OBSERVATION III

FORME ABDOMINALE GANGLIO-VISCERALE

Forme ayant simulé cliniquement un ulcus gastrique (hématémèses et mélènas, puis syndrome de perforation, caractérisée anatomiquement par une infiltration granulomateuse des ganglions mésentériques, du tissu cellulaire rétro-péritonéal, des ganglions du pédicule hépatique, de la tête du pancréas, et des lésions localisées à la muqueuse gastrique.

Louise, 26 ans, employée d'hôtel ; entre à l'hôpital le 19 Juin pour hémorragies (hématémèses, mélènas).

Passé gastrique douloureux : 18 Juin hématémèse.

Examen : Anémie aigüe ; pâleur. Pouls 140. Température 36°5 ; Tension artérielle 11/5 ; lypothymie.

Numération globulaire : (Voir tableau).

Abdomen : météorisé et douloureux ; dans région subombilicale : plastron. Déjà donc le diagnostic d'abcès gastrique perforé avec réaction péritonéale locale ne paraît pas douteux.

Deux jours après syncope et mélènas. Transfusion 500 cc.

Le 21 Juillet consultation de M. le Professeur RICHE. Il note une douleur dans l'hypocondre droit ; une tuméfaction dure pyloro-duodénale à rebord abrupt, dur, rappelant le rebord d'un foie cirrhotique.

Il confirme le diagnostic d'Ulcus gastrique perforé en péritonite cloisonnée et décide l'expectative sous surveillance étroite.

Examens radiologiques : « Estomac du type orthotonique. Les contours et les faces ne présentent pas de modi-

fication appréciable. La région pyloro-duodénale est irrégulière et déformée. L'évacuation est faible. La mobilité est nulle. Les signes radiologiques répondent à de la péri-gastrite extrêmement importante. Il y a lieu de penser que l'ulcus perforé siège dans la région pyloro-duodénale. Etant donné l'absence d'image du bulbe il y a lieu de penser que la lésion siège sur le bulbe même » ,Prof. LAMARQUE).

Evolution : La malade est traitée par la méthode de Whipple sans résultats.

Numération globulaire ; un peu moins de deux millions. Globules blancs autour de 20.000. Poly. neutro, 85 %.

29 et 30 juillet : phlébite du membre inférieur gauche puis du membre inférieur droit.

15 jours après apparaît une ascite paraissant cloisonnée à gauche, phlébite et ascite guérissent spontanément en trois semaines.

L'anémie persiste et la fièvre jusqu'ici irrégulière s'installe *avec type hectique* : maximum vespéral 38°.

Hémo. et séro diagnostic (Wright, Vidal) négatifs.

Sang : Anémie et polynucléose neutrophile de 80 à 87 %, globules blancs autour de 9.000.

Légère amélioration durant tout l'été.

En Octobre la température s'élève 37°5 le matin, 38°5 le soir. Infiltration du sommet du poumon droit, clinique et radiologique.

On envisage alors la possibilité d'une ulcération gastrique de nature bacillaire.

Le placard de péritonite paraît s'être étendu. L'examen radiologique donne les mêmes résultats que le premier.

Numérations sanguines : (Voir tableau).

En Janvier 1933 : on découvre à l'occasion d'une poussée de température un épanchement pleural droit.

Examen du liquide : albumine 26 gr. pour 1000.
chlorures 6,2.

Réaction de Rivalta positive.

Cytologie : réaction lymphocytaire très importante.

Pas de B. K.

Inoculation au cobaye : négative.

La diurèse diminue assez brusquement ; il apparaît alors une voussure lombaire droite avec scoliose qui a été précédée de douleurs ; pas de masse sous jacente perceptible à partir du mois de Janvier. L'état général décline, Cachexie, Œdèmes, les membres inférieurs et de l'abdomen. Anémie persiste, mais la polynucléose neutrophile augmente progressivement (en mars 91 %) Voir tableau.

Un abcès à staphylo évolua en plein biceps : escarre sacrée. La malade s'éteignit le 7 mai 1933.

Nécropsie : Ni perforation, ni périgastrite.

Masse tumorale en arrière du duodénum et dans la fosse lombaire de la grosseur d'une tête fœtale rétropéritonéale adhérent aux plans musculaires et osseux en particulier à la colonne vertébrale. Tissu rétropéritonéal envahi en nappe ; les granulations s'arrêtent brusquement à l'insertion du mésentère, n'intéressant pas la tunique intestinale.

Lésions de la plèvre pariétale droite et du dome du diaphragme ; enfin la dissémination se fait également vers le long de la chaîne iliaque primitive et s'arrête brusquement à l'arcade crurale.

Rien dans la partie gauche de l'abdomen.

Histologie : Cellules de Sternberg et trame conjonctive dense ; lympho-granulomatose maligne à forme fibreuse. Métastases rénales et adénopathies gastro-duodénales. Muqueuse digestive indemne.

Rate : lésions de sclérose diffuse. (Docteur GRUBERT).

Louise 26 ans.

	G.R.	G.B.	P.N.	Lymp.	Eosino.	Mono.
19 Juin 32	1900000	25000	92	6		
19 Juil. 32	1400000	15000	85	14	2	
27 Juil. 32	1830000	22000	84	14	2	
5 Août 32	1500000	9600	80	15	1	4
16 Août 32	1700000	8300	80	10	1	4
25 Août 32	2200000	9300	87	10	0	3
16 Sept. 32	2800000	12000	82	16		3
10 Octo. 32	2700000	12400	84	10		4
10 Déc. 32	2600000	17000	88	10	1	1
23 Janv. 32	3100000	6000	78	17	0	5
27 Fév. 33	2100000	7000	84	7	2	7
25 Mars 33	2200000	14600	91	7	0	2

OBSERVATION IV

FORME GASTRIQUE PRIMITIVE SIMULANT LE CANCER DE L'ESTOMAC

Syndrome de dyspepsie douloureuse, anachlorhydrie histaminique, signes radiologiques de tumeur, constatation opératoire de tumeur gastrique avec adénopathies, gastrectomie, diagnostic porté secondairement par examen histopathologique.

Jeune homme âgé de 33 ans, chiffonnier, entré à l'hôpital le 19 Juillet 1934 pour vomissements alimentaires post prandiaux quotidiens, depuis cinq mois. Ces vomissements sont précédés de douleurs variées : tantôt simple; pesant avec ballonnement épigastrique, tantôt violentes : douleurs à type de brûlures « flammes de feu » dit le malade, irradiant du creux épigastrique au cou et obligeant le malade à s'immobiliser la tête en hyperextension. Ces douleurs ne sont pas influencées par l'alimentation.

Le malade est amaigri ; son poids à l'entrée est de 44 kgs 600 ; il a perdu 5 kilogs en six mois ; il est asthénique et a du interrompre sa profession.

Examen : L'abdomen, à l'examen, est normal ainsi que les autres appareils. Le pouls est à 84 et la tension artérielle de 10/6. Le malade est actuellement apyrétique, mais n'a pas contrôlé sa température avant son entrée dans le service.

Devant la symptomatologie accusée par le malade on pratique un examen du tube digestif.

Chimisme gastrique après injection d'histamine et d'adrénaline ; on recueille 52 cc. de suc gastrique.
H. cl. libre : 0.

Acidité totale : 0,50 pour mille.

Excès d'acide lactique et présence de bile.

Examen radiologique : « Le remplissage de l'estomac s'effectue normalement. Dès les premières gorgées de baryte, il commence à évacuer quoique les contractions soient très faibles et ne paraissent pas se poursuivre dans l'antra pylorique. Le bulbe se trouve dans le prolongement de celui-ci. Cette déformation rappelle la limite plastique.

La radioscopie montre que les parois de la petite courbure dans la région de l'antra de l'estomac sont un peu irrégulières. Radiologiquement, on peut penser à un néoplasme mais les signes ne sont pas assez nets pour l'affirmer.

Une exploration radiologique de l'intestin par lavement opaque montre des boucles anormales au niveau de l'angle hépatique. Cependant durant ces explorations diverses, l'état général du malade s'altère. Il présente une intolérance gastrique presque absolue empêchant à peu près toute alimentation au point qu'il lui est fait chaque jour une injection de 250 cc. de sérum artificiel.

Aussi après l'examen radiologique du tube digestif, on confie le malade au Professeur RICHE avec le diagnostic de néoplasie gastrique probable au début, siégeant sur la grande courbure.

Entre temps, le résultat des divers examens complémentaires nous parvient :

Urines : normales.

Azotémie de 0,44 pour mille.

Hémogramme (voir 1^{er} du tableau).

Le 13 Août 1934, la malade est opéré par le Professeur Agrégé MOURGUE-MOLINE sous anesthésie locale. Après laparatomie l'estomac n'apparaît pas distendu. Sur sa face

antérieure et dans la région pylorique, débordant sur la petite courbure, on trouve une tumeur du volume d'un oeuf, de consistance assez élastique, qui paraît surtout développée du côté de la lumière gastrique. La surface péritonéale est nacrée avec, en son centre, une sorte de cicatrice étoilée qui fait penser à un ulcère calleux. Le long de la grande courbure, depuis le pylore jusqu'à *l'aplomb* du cardia, il existe une chaîne de ganglions dont certains sont volumineux de la dimension d'une noisette. Ces ganglions sont peu durs et donnent l'impression d'être inflammatoires. On pratique une gastrectomie, résection de l'estomac aux deux tiers par implantation gastro-jéjunale termino-latérale (Technique de Fuisterer).

Les suites opératoires sont parfaites, le malade gagne trois kilogs en dix jours.

Le contrôle radiologique de la bouche montre que le transit s'effectue correctement et d'une manière discontinue. La baryte ne passe plus par le pylore. •

Les caractères spéciaux de la lésion gastrique suscitaient un examen histologique qui fut pratiqué par le Docteur GUIBERT et qui montra qu'il ne s'agissait pas d'un cancer gastrique mais d'une granulomatose maligne gastrique primitive.

Le malade sort le vingtième jour après l'intervention. Les vomissements n'ont pas reparu, il peut manger tous les aliments, mais il est encore un peu faible.

Nous le revoyons le 24 Avril 1935, il se sent bien, travaille comme homme de peine au marché et a augmenté de 12 kgs. Il a un appétit excellent qu'il satisfait sans éprouver de troubles digestifs. Il ne présente ni fièvre, ni prurit, ni la moindre adénopathie périphérique.

A cette date un nouvel hémogramme donne les résultats indiqués au tableau 2. Nous le revoyons encore le 31 Juillet, l'état général se maintient et on ne décèle aucun signe périphérique de G. M.

FABIEN Edouard. (1633 H)

	1 3/8/34	2 24/4/35	29/7/35
G. R.	4.000.000	4.600.000	5.400.000
G. B.	7.200	9.200	11.000
Hémoglobine			70%
Valeur globulaire			0,65
Poly. Neutro	89	88	68
Poly. Eosino	2	0	0
Poly. Baso	0	0	0
Grands Mono	0	1	10
Lympho	9	11	22
Formes Anormales	0	0	0

Pas d'hématozoaire

OBSERVATION V

FORME TYPHOÏDE

Syndrome typique de fièvre thyphoïde ataxoadynamique, vérification nécropsique d'adénopathies strictement médiastinales de nature granulomateuse.

X... 42 ans, espagnol ; entre le 9 Janvier 1933 dans un état grave. Fatigue et amaigrissement depuis quatre mois.

Depuis huit jours, asthénie exagérée et alitement nécessaire. La température n'a pas été prise ; quelques vomissements et petite toux sèche.

Examen : Température 39°, pouls 130. Subcomateux sans conscience ; faciès plombé et bouffi ; tremulation du visage ; la langue trémulante et raccourcie, sort à grand peine des arcades dentaires revêtues elles-mêmes d'un enduit brunâtre ; délire doux ; soubresaut tendineux. Carphologie.

On pense à une typhoïde ataxo-adyynamique. Le sujet n'est pas vacciné ; Rate percutable, myocardite aiguë (assourdissement des bruits). Pouls 160. Tension artérielle 11,5/7. Courbe thermique schématique en plateau oscillant autour de 39°.

Hémoculture et sero diagnostic négatifs.

Le Décès survient le 16 à midi, sans que le malade soit sorti de son coma.

Nécropsie : pas de plaque de Peyer.

Ganglions médiastinaux tuméfiés, nacrés et lardacés.

Recherches effectuées : Hémoculture en bile et en bouillon ; négatives.

Séro diagnostic de Widal et Whright : négatifs.

Recherche de l'hématozoaire : négative.

Expectoration : pas vu de B. K.

Wasserman et Hecht Bauer : négatifs.

Azotémie : 0,55 par litre.

Cholestérol du sérum : 1,90 par litre.

Urines : très légère, trace albumine.

Examen histologique (sur ganglions médiastinaux). Rupture de l'architecture ganglionnaire. Infiltration inflammatoire (lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, polynucléaires et cellules de Sternberg représentant bien des cellules du réticulum ganglionnaire. Le diagnostic histologique du Docteur GUIBERT est : Granulomatose maligne malgré l'absence de polynucléaires éosinophyles.

Myocarde : Infiltration des espaces conjonctivo-vasculaires interfasciculaire et des fibres contractiles par des globules blancs poly. et mononucléaires.

Rate : lésions digestives avec suffusions sanguines.

Numération globulaire : Globules rouges 3.400.000
Globules blancs 4.200

Formule sanguine : Polynucléaires.....	63 %
Mononucléaires	6 %
Lymphocytes.. . . .	23 %
Formes de transition ..	6 %
Eosinophyles.. . . .	1 %
Myélocytes	1 %

OBSERVATION VI

FORME PSEUDOPALUSTRE

Forme à début pseudopalustre ayant secondairement présenté une adénopathie cervicale gauche.

C... Jean, 38 ans, pêcheur à Palavas ; entré le 6 Août 1934. Sorti le 28 Août 1934.

Histoire : le début remonté à 9 mois par :

Une douleur violente du côté gauche,

Des vomissements alimentaires et bilieux.

Frissons, accès hyperthermique, sueurs profuses.

Répétition quotidienne de ces crises. En somme, pseudo-access palustre.

Actuellement, anorexie, insomnie, douleurs dans l'hypochondre droit et les lombes (mélæna. Les accès pseudopalustres sont toujours quotidiens).

Amaigrissement de 40 kgs en 9 mois.

Antécédents personnels : Durant la guerre d'Orient, évacué comme contagieux. Blennorragie. Ictère l'hiver dernier. Tabago-éthylque notoire. Héréditaires : sans intérêts.

Examen : Etat général précaire.

Adénopathie cervicale gauche apparue il y a quelques jours.

Poumons : submatité et abolition des vibrations aux sommets et en arrière ; respiration très soufflante avec quelques frottements.

Cœur : r.à.s. tension artérielle 10,5/6.

Appareil digestif : pas de gastralgie. Pas de coliques.
Constipation.

Foie : Hépatomégalie (4 travers de doigts). Pas de splénomégalie.

Système nerveux : Pas de céphalée. Réflexes normaux.
Légère anisocorie.

Voute très ogivale. Denture en mauvais état.

Température rémittente irrégulière oscillant de 37° à 39°. Deux clochers au-dessus de 39 (39°3, 39°9).

Evolution : Le malade est traité par la radiothérapie (4 séances et des injections de cocadylate de Na à 0,50.

Il sort le 28 Août 1934, et suivra un traitement ambulatoire.

Exitus, début octobre chez lui.

Examens de laboratoire pratiqués chez notre malade :

Urines : Quantité 1.800 cc. Densité 1008 ; Urée 7,2 p. 1000 ; Chlorures 6,4 p. 1000 ; Albumine et glucose : néant. Présence légère de sels biliaires. Pas de pigments. Léger excès d'urobiline. Sang : Réaciton Meyer : négative. Recherche de l'hémoglobine : négative.

Sang : Wasserman et Hecht Bauer : négatifs.

Deux recherches d'hématozoaires négatives.

Azotémie : 0,20 pour 1000.

Cholestérinémie : 2,17 pour 1000.

Expectoration : pas vu de B. K.

Radio : Thorax : Hile chargé de façon diffuse. Voile du sommet gauche. Coupole diaphragmatique droite immobile.

Œsophage et estomac : Calibre non modifié. Légère-hésitation dans le transit à la bifurcation des bronches, peut-être légèrement plus marquée que physiologiquement ? Estomac hyperkynétique.

Biopsie cervicale (Dr GUIBERT). Il s'agit d'une maladie de Hodgkin à peu près typique (Nombreux polynucléaires éosinophyles et éléments monstreux représentant des cellules de Sternberg à divers stades évolutifs).

10 Août 1934

<i>Formule sanguine</i> : G.R.	4.100.000
G.B.	17.000
Neutro	87,5
Poly-Eosino.	0
Baso	0,5
Grands Mono	4
Lympho	8

OBSERVATION VII

FORME A FIÈVRE ONDULANTE

Evolution en deux phases : l'une de douze mois sans aucun signe de localisation avec fièvre ondulante, sueurs, arthralgies, et orchite passagère ; l'autre de cinq mois, marquée par l'apparition d'adénopathies sus-claviculaires, permettant la vérification de tuméfaction ganglionnaires médiastinales jusqu'alors inapparentes.

T... Emile, âgé de 32 ans, chauffeur d'automobile, entre à la Clinique Pasteur, le 6 août 1936 avec le diagnostic de fièvre de Malte.

Aucun antécédent pathologique. Le malade arrive de Saint-Jean du Gard, foyer avéré de mélitococcie, dont de nombreux cas ont été dépistés dans la localité même et dans les villages environnants.

Le début s'est fait en août 1935, il a été marqué par de l'asthénie, de la céphalée, des arthralgies (intéressant en particulier les coudes et les poignets), de la courbature lombaire. Le malade continue cependant à vaquer à ses occupations.

En novembre, l'adjonction de sueurs aux symptômes ci-dessus signalés et l'apparition d'une douleur au testicule gauche l'incitent à consulter son médecin ; ce dernier constate l'existence de fièvre, l'absence de toute détermination viscérale et, orienté tout naturellement vers la fièvre de Malte, demande un séro-diagnostic qui revient négatif. La température prise désormais régulièrement affecte un type ondulant caractéristique. Une nouvelle prise de sang est faite le 31 décembre : la séro-réaction de Wright reste négative (Docteur RANQUE et SENEZ). Le malade ne cesse le travail qu'en février 1936.

Il consulta alors le professeur Bosc qui note les symptômes suivants : fièvre de type ondulant à reprises se manifestant tous les vingt jours, sueurs, douleurs dans les lombes, matité splénique ; enfin, par la palpation abdominale profonde à gauche, une masse dure et assez sensible. Un examen radiographique (Docteur PARES) précise que l'estomac est repoussé à droite par une tumeur représentant très probablement une rate hypertrophiée ; il n'y a pas de lésion visible du rachis. Le professeur Bosc conclut, malgré l'absence de séro-agglutination, au diagnostic de Fièvre de Malte. Les traitements institués dès lors consistent en : vaccin I.O.D., vaccin de DUBOIS et SOLIER pyophylaxine mélitococcique, hémophylaxine « per os ». Les résultats paraissent d'abord confirmer le diagnostic : chute de la température, amélioration de l'état général, reprise sensible de poids, réapparition de l'appétit.

Mais la fièvre reparait vers le 10 Juillet, puis s'abaisse pour remonter dans les premiers jours d'Août, oscillant autour de 39° C'est alors que le malade est adressé à la Clinique Pasteur après un an d'évolution.

A l'entrée, on fait les constatations suivantes : sujet pâle, asthénique, amaigri (il déclare avoir perdu 20 kgs depuis un an). Le pouls bat à 84, la température est de 38°, la tension artérielle de 11,5 - 7 ; cœur et poumons sont normaux. L'examen de l'abdomen montre un foie très augmenté de volume peu consistant, dépassant de 5 centimètres environ le rebord costal ; une grosse rate, sensible au palper, descendant jusqu'au niveau de l'ombilic ; enfin, dans la région ombilicale une tumeur accolée au pôle inférieur de la rate, mais paraissant indépendante d'elle.

On décèle enfin un petit paquet ganglionnaire au-dessus de la clavicule gauche : ganglions petits, indolores, paraissant adhérents les uns aux autres. Le malade déclare les

avoir remarqués il y a 4 à 5 jours. Les autres territoires ganglionnaires sont indemnes.

Le système nerveux est normal.

L'analyse des urines ne montre rien d'autre qu'un fort excès d'urobiline et une grande quantité de cristaux d'urates de soude.

L'azotémie est de 0,33 ; les réactions de Wassermann, Hecht-Bauer, Kahn et Meinicke sont négatives ; la réaction de Besredka demandée n'a pu être effectuée, le laboratoire étant alors démuní d'antigène ; l'indice de Vernes (résorcine) est de 36.

Un séro-diagnostic demandé au Centre des recherches de la Fièvre Ondulante revient douteux agglutination ++ + à 1/10, ++ à 1/20, nulle à 1/40 et au-dessous. L'hémoculture en bouillon pratiquée le 8 Août restera stérile (17 Septembre).

Examen hématologique :

Globules rouges ..	4.300.000 par mm ³
Globules blancs ..	6.000
Poly. neutrophiles	87%
Poly. éosinophiles	1%
Poly. basophiles..	0%
Grands monocléaires	6
Lymphocytes... ..	6
Pas de formes anormales.	

Intra-dermo-réaction à la métiline : très faiblement positive (douteux).

Evolution : La fièvre présente alors un type rémittent irrégulier, avec des dénivellations quotidiennes de 1 à 2 degrés, atteignant des maxima de 40°2 le soir et des minima de 37°3 le matin.

Le 21 Août, une nouvelle intra-dermo-réaction de Burnet s'avère négative ; une intra-dermo-réaction de Man-

toux à la tuberculine pratiquée le même jour est également négative.

Le 26 Août, un examen radiographique du médiastin (Professeur P. LAMARQUE) montre de grosses masses ganglionnaires para-aortiques, entraînant « au niveau de l'arc moyen gauche, un élargissement considérable de l'image cardio-médiastinale à contours polycycliques » et, en position oblique « l'obscurcissement du médiastin postérieur sans qu'il soit possible de dissocier l'ombre ganglionnaire de l'ombre vasculaire ».

Il est pratiqué une biopsie (prélèvement d'un ganglion sus-claviculaire). L'examen anatomo-pathologique pratiqué par le docteur GUIBERT, montre l'existence des lésions caractéristiques de la Granulomatose maligne avec cellules de Sternberg.

Traitement radiothérapique : Admis à la Clinique Curie, le malade subit 14 séances d'irradiations du 31 Août au 14 Octobre, soit la dose totale de 3500 r. internationaux, dont 1500 par porte d'entrée sus-claviculaire gauche et 2000 par la région thoracique antérieure para-médiane gauche.

En fin de traitement on enregistre : disparition complète du paquet ganglionnaire sus-claviculaire ; disparition complète de l'image ganglionnaire médiastinale à la radiographie ; la masse para-ombilicale n'est plus perçue ; le foie a diminué de volume ; la rate reste hypertrophiée et sensible avec un pôle inférieur nettement palpable et la dimension maxima de sa projection thoraco-abdominale est de 17 centimètres. Rien par ailleurs.

Un nouvel examen hématologique donne :

G.R.	3.300.000 par mm ³
G.B.....	3.400
Hémoglobine.....	65%
Valeur globulaire....	1
Poly. neutrophiles...	77%
Poly. éosinophiles...	1
Poly. basophiles.....	1
Grands monucléaires.	1
Lymphocytes.....	20
Pas de formes anormales.	

Pendant cette période, la température a subi les variations suivantes : chute thermique le 24 Août et apyrexie jusqu'au 15 Septembre. Après cette date, reprise d'une fièvre à grandes oscillations atteignant 40° et 40°2 le soir, puis nouvelle baisse. A sa sortie, le 15 Octobre le malade est apyrétique depuis le 6 (36°9 - 37°). Il part sans accuser de troubles fonctionnels et déclare bien se trouver.

Retourné chez lui, il y reçoit à partir du 15 Novembre, des injections intraveineuses à doses progressives d'une solution isotonique de thorium X. Mais son état s'aggrave rapidement : anémie progressive, ascite, œdème des membres inférieurs, encombrement des bases pulmonaires, melœna. L'exitus se produit le 2 Janvier 1937.

Conclusion

I. — La Granulomatose maligne actuellement observée ne se présente que rarement avec le tableau de l'adénie de TROUSSEAU (adénopathies généralisées).

Le type clinique le plus commun (70 % des cas recueillis dans le service de M. le Professeur RIMBAUD) correspond à peu près au schéma suivant : 1°) adénopathies superficielles ou profondes, intéressant un ou plusieurs territoires ganglionnaires, dans l'ordre de prédilection suivant : cervicaux, sus-claviculaires, axillaires, médiastinaux, mésentériques, inguinaux etc., le type le plus fréquent étant l'association cervico-médiastinale. 2°) altération de l'état général avec fièvre de divers types, le plus souvent très irrégulière. 3°) très accessoirement prurit.

Ce tableau peut se trouver enrichi de détermination extra-ganglionnaires, dont la liste (pas encore close) ne saurait trouver place dans ces conclusions : pulmonaires, pleurales, hépatiques, spléniques, gastriques, osseuses, nerveuses, cutanées et hypodermiques etc... Cette diversité montre à l'évidence que la G.M. ne peut être comprise comme une maladie spécifiquement ganglionnaire ; la sys-

tématisation réticulo-endothéliale rend bien mieux compte des faits observés.

II. — On donne le nom de formes atypiques, formes auxquelles nous avons plus particulièrement consacré cette étude, à deux groupes de faits.

1°) Ceux dans lesquels une détermination inhabituelle, viscérale ou non, reste pendant tout ou partie de l'évolution, la localisation prédominante et exclusive de la maladie, constituant la source de nombreuses erreurs de diagnostic presque inévitables : tuberculose pulmonaire, pleurésie tuberculeuse, ascite cancéreuse, cirrhose du foie, splénomégalie d'allure primitive, mal de Pott, tumeur du sein, cancer ou ulcère gastrique etc...

2°) Ceux dans lesquels existent seuls les troubles de l'état général et une fièvre prolongée, dont l'allure impose l'hypothèse de : septicémie, typhoïde, mélitococcie, paludisme etc. L'erreur persiste soit jusqu'à l'apparition tardive d'adénopathies superficielles, soit pendant toute l'évolution, le diagnostic n'étant redressé qu'à la nécropsie, ou quelquefois à l'occasion d'une intervention chirurgicale.

III. — Les étapes du diagnostic dans ces formes anormales nous paraissent pouvoir être ainsi formulées :

1°) *Etape clinique* : Elle ne permet pas de porter le diagnostic. Il faut savoir penser à la G.M. en présence de toute une série d'états pathologiques dont la preuve n'est pas faite par ailleurs ; un bon élément d'appréciation sera donné par la fièvre, surtout si cette dernière prend comme dans quelques cas le caractère ondulant ; en fait le type fébrile échappe le plus souvent à toute description.

2°) *Etape hématologique* : La constatation d'une leucocytose d'ordinaire modérée avec polynucléose neutrophile

doit orienter vers la possibilité d'une G.M., qu'il y ait ou non en outre éosinophilie.

3°) *Etape radiologique* : L'exploration systématique du thorax par la radiographie peut permettre souvent la découverte d'adénopathies profondes, cliniquement silencieuses dont la constatation, jointe au contexte clinique, peut être un bon élément de probabilité pour le diagnostic.

4°) *Etape anatomique* : Seul l'examen histo-pathologique, biopsique ou nécropsique, peut donner la certitude, la spécificité de la G.M. étant jusqu'à plus ample informé d'ordre strictement anatomique.

Bibliographie

- ADVIER. — Enquête sur la lymphogranulomatose subaigüe à la Guadeloupe. *Ann. de med. et de pharm. colon.* N° 2, Avril-Mai-Juin
- ALDO MARTINOLLI. — Etiologie de la lymphogranulomatose maligne. (*Archivio di Patologia e Clinica Medica*, tome viii, fasc. 4, Avril 1929).
- ARMAND-DELILLE, BOISSONNET et BAYER. — Lymphogranulomatose avec cirrhose et ascite chez un enfant de 12 ans. *Soc. de Pédiatrie de Paris*, 17 Nov. 1936.
- AUBERTIN et PERGOLA. — Maladie de Hodgkin avec forte éosinophilie et évolution rapide. *Soc. méd. des Hôp.* Séance du 26 Juin, *Gazette des Hôp.*, N° 67, 22 Août 1936.
- BACALOGLU G. et MARIN ENACHESCO. — La lymphogranulomatose abdominale maligne. *La Pres. Méd.* 1937 N° 5, Samedi 16 Janvier 1937, p. 76 à 78.
- BAIZE P. — La maladie de Hodgkin. *Bull. Méd.*, N° 46, 18-11-33.
- BASTERRIE, F. SLUYS et J. SNÆCT. — Un cas de granulomatose maligne décélé et soigné au cours d'une grossesse, reste sans récidence pendant trois ans. (*Soc. clin. des Hôp. de Bruxelles*, 9 Mars 1935).
- BEAVER D. C. et JOHNSON W. R. — A probable unusual case of Hodgkin's disease. *J. Lab. Clin. Méd.* 1934, T. xxix, p. 625-633.
- BENSIS W et GOUTTAS A. — Lymphogranulomatose maligne traduite cliniquement par une hyperplasie ganglionnaire localisée ; intrication des lésions tuberculeuses et lymphogranulomateuses avec pureté de l'infiltration granuleuse du foie et de la rate. Terminaison par anémie grave. *Le sang*, N° 3, 1934, p. 228 à 297.

- BERNARD et COUSIN. — L'éosinophilie sanguine dans la maladie de Hodgkin. *Soc. méd. et anat. clinique de Lille*, séance du 28 Janvier 1936. *Journal des sciences médicales de Lille*, N° 1, 1-29 Mars 1936.
- BERNARD J. — Les formes pleuro pulmonaires primitives de la maladie de Hodgkin. *La pratique médicale française*, avril 1932.
- BERNARD A., et GAMELIN. — Maladie de Hodgkin avec fièvre ondulante. (*J. des sc. méd. de Lille* 1935, N° 25, p. 632).
- BERNARD A., D'HALLUIM, BELLE et FRUCHART. — Maladie de Hodgkin à début médiastinal, compliquée de syndrome radiculaire, puis de quadriplégie. (*Journ. des sc. méd. de Lille* 1935, N° 25, p. 621).
- BIBUS B. (Prague). — Forme hépatique de la lymphogranulomatose. *Medizinische Klinik*, t. 32, N° 46, 13 Nov. 1936, p. 1561-1563.
- BINCER W. et PENECKE R. — Przyfady odosabnionej pierwotnej. Ziarnicy złołiwej jelita czezezo. (Un cas de granulomatose maligne primitive et isolée du jéjunum). *Polska gazeta lekarska*, 9 Septembre 1934, T. XIII, N° 37. *Le Sang* 1935, N° 4, p. 396.
- BLANC H. — Une forme atypique de la maladie de Hodgkin. *Languedoc Médical*, N° 1, Janvier 1935.
- BONNEL J.B.F. — La maladie de Hodgkin, ou lymphogranulomatose maligne. *Archives de méd. et de pharm. milit.*, N° 1, Janvier 1933.
- BONSLOG J. S. et WASSON W. W. — Hodgkin's disease with cavity formation in lung : report of case. *Arch. of. Intern. Méd.* 1932, T. XLIX, p. 589-598.
- BREUIL M. et SIMON M. R. — Sur un cas de maladie de Hodgkin à prédominance iliaque chez un tuberculeux pulmonaire. *Paris Médical* 21 Sept. 1935, N° 39, p. 205-211.
- BRUN (DE). — Granulomatose maligne maladie de Hodgkin. *Journ. des Praticiens*, N° 43 et 44, 1931.
- CATHLIAU. — Les formes locales de la granulomatose maligne. *Le Sang*, p. 471 à 490, 19, N°). (*Ass. française pour l'étude du Cancer*, 17 Juin 1929).
- CAIN et RACHET. — Deux cas de maladie de Hodgkin avec paraplégie par localisation méningée. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 Décembre 1929).
- CALVERT E. G. B. et SANGUINETTI H. — Atypical. Hodgkin's disease. *Brit. Méd. J.* 1933, 1, p. 52-54.
- CHENE P. et VANNIER H. — Les formes gastro-intestinales de la lymphogranulomatose maligne. R. G. in : *Gaz. des hôpitaux*, 2 Avril 1932, N° 27, p. 497-500.

- CHENE, LITCHITZ, DELARUE. — Localisation sur le diaphragme d'une lymphogranulomatose maligne. (*Soc. anatomique*, 7 Juin 1928 in : *Press. Médic.* 1928, p. 952).
- CHEVALIER P. et J. CORSE. — Maladie de Hodgkin ayant commencé par une adénopathie tuberculeuse du cou. *Soc. fr. d'hématologie*, 5 Juin 1936. *Le sang*, N° 7, 1936, p. 894-895.
- CHEVALLIER P. et BERNARD S. — La maladie de Hodgkin. (Lymphogranulomatose maligne), 1932, Paris, Masson Edit.
- CHEVALLIER P. et Albert FIEHRER. — Sur un cas de tuberculose ganglionnaire pris au début pour maladie de Hodgkin. *Soc. fr. d'hématologie*, Séance du 5 Février 1934. *Le sang*, 1934, N° 3, p. 367-368.
- CHEVALLIER P. ALAJOUANINE et W. STEWART. — Syndrome radiculomédullaire au cours d'une maladie de Hodgkin sans lésions osseuses, visibles à la radiographie. *Société française d'hématologie*, 5 juillet 1934. *Le sang*, N° 8, 1934, p. 1036-1038.
- CHISER St. et PETRESCU N. — Lymphogranulomatose maligne à évolution abdominale. *Soc. fr. d'hématologie*, séance du 25 Juin 1933. *Le sang*, 1934, p. 125-128.
- COMANDO H. N. — Lymphogranulomatose (Hodgkin) primitive de l'estomac. *Journal de chirurgie*, Août 1935. *Archiv. of surgery*, Vol. xxx, N° 2, Fév. 1935, p. 228-235.
- CONRATH P. — Tuberculose pulmonaire suivie de lymphogranulomatose maligne. *C. R. Sté méd. du Haut-Rhin*, N° Juin 1931.
- CORDIER, CROIZAT et CARLES. — Tuberculose et adénie éosinophilique prurigène. *Lyon Médical* 147 : 50-57, 11 Janv. 1931.
- CORDIER V., CROIZAT P. et PLANCHU M. (Lyon). — Sur le remaniement histologique des granulomatoses pulmonaires par les infections associées (tuberculose et gangrène. *Bul. et Méd. de la Soc. des Hôp. de Paris*, 10 Juillet 1933, n° 23, p. 910-919.
- CORDIER, BARBIER, CROIZAT, VINCENT. — Granulomatose maligne à type myéloïde. Intérêt clinique et diagnostic du myélogramme. *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 24 Nov. 1936. *Presse méd.* 1936, N° 102, p. 2070.
- COSSALI et COZZUTTI G. — Les formes anormales de la lymphogranulomatose maligne. (*Soc. de Méd. de Marseille*, 27 Juin 1934. *Le Sang*, 1935, n° 4, p. 397).
- COSSALI et COZZUTTI G. — Les formes anormales de la lymphogranulomatose maligne. *La Clinique Médicale italienne* N° 1, Janv. 1935. In *Pres. méd.* 9-10-35.

- CZEZOWSKAZ (Mme) et MIERZECKIH. — Sur quelques manifestations pathologiques de la peau et de la muqueuse buccale au cours de la lymphogranulomatose maligne. *Pol. gaz Lek.*, 16 Avril 1933, T. XII, N° 16, p. 304-307.
- DALLA-VALDA. — Lymphogranulomatose maligne avec aleucie hémorragique. (*Archives di Patologia E Clinica Medica*, tome VII, fasc. 2-3, Mai-Juillet 1920).
- DALOUS et FABRE J. — Lymphogranulomatose maligne familiale. *Toulouse médical*, N° 18, 15 Septembre 1936.
- DALOUS et PONS H. — Un cas de pancardite Hodgkinienne. *Arch. des mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, N° 2, Fév. 1936, p. 89.
- DELMAS-MARSALET, BERGOUIGNAN et VERGER. — Compression de la moelle dorsale par granulomatose intra rachidienne. *Soc. Méd. et Chir. Bordeaux*, déc. 1936. *Presse méd.* 1937, N° 11, p. 196.
- DESBUGUOIS G. (Tours). — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne compliqué de diabète insipide. *Bul. et méd. de la soc. des hôp. de Paris*, N° 26, 28 Oct. 1935, p. 1355-1362.
- DIMITRESCO-POPOVICI. — Les formes atypiques de la lymphogranulomatose maligne. Granulome malin à localisation hépato-splénique. (*Les cahiers de gastro-entérologie*, 15 Mars 1935).
- DUCAMP, JAMBON et GUIBERT. — Adénie éosinophifique prurigène et fébrile sans cellule de Sternberg. *Arch. de la Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, Mars 1925.
- DUCAMP, JAMBON et GUIBERT. — Un nouveau cas de granulomatose maligne, forme cervico-médiastinale. Mort par asphyxie. *Soc. de méd. de Paris*, 2 Oct. 1927.
- DUCAMP et RIMBAUD P. — Forme douloureuse de la maladie de Hodgkin. *Arch. de la Sc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc méditerranéen*, fasc. III, Mars 1931.
- DURAND H., GASPARD I. et MARCOUX. — Granulomatose maligne et tuberculose. *C.R. Soc. Biologie* 1932, T. II, p. 1289.
- DULHOIT, MARTIN et DUPIRE. — Lymphogranulomatose Hépato-Splénomégaly. (*Soc. de méd. du Nord*, Février 1930. *Press. Méd.* 1930, p. 490).
- DUVOIR, POLLET, BASSET et Mme LOGEAS. — Forme anurique de la lymphogranulomatose maligne. (*Soc. méd. des hôp.*, 20 Nov. 1936 in : *La Press. Méd.* N° 95, 25 Nov. 1936, p. 1922).
- ETIENNE G., DROUET, P. FLORENTIN P. et LOMYOT (Nancy). — Observation d'un cas de forme cutanée ulcéreuse de la lymphogranuloma-

tose maligne. *Bul. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 6 Nov. 1933, N° 26, p. 1144-1148.

FAVRE M. et COLRAT A. — Adénie éosinophilique prurigène (maladie de Hodgkin) et pseudo cancer des ganglions lymphatiques. *Paris Méd.*, 21 Fév. 1925.

FAVRE M., CROIZAT P., GUICHARD A. — Les formes anormales de la granulomatose maligne. *Congrès français de médecine*, Paris 1932, Masson, Edit.

FAY A. — Etude anatomo-clinique des formes associées de tuberculose et de granulomatose maligne. *Thèse Lyon* 1933, Bosc frères, M. et L. Riou, Edit. Lyon.

FENEZYN. — Remarques cliniques à propos des cas de lymphogranulomatose maligne observés à la clinique médicale de Cracavie de 1922 à 1932. (*Le Sang* 1935, N° 4, p. 396).

FEVRE (LE-DE-ARRIC) et COCRIAMONT. — Zona avec éruption généralisée de type varicelleux chez un malade atteint de lymphogranulomatose maligne. *Le scalpel*, N° 8, 22-8-34.

FORTIN R. — Contribution à l'étude de la forme pseudo-melitococcique de la lymphogranulomatose maligne. *Thèse de Paris* 1935, Librairie Lipschutz, 5, Place de l'Odéon, Paris.

FRASER J. et MURIE E. C. — Study of the lymphogranulomata. *Edimb. méd. J.* 1933, 40, p. 445-481. *Le sang* 1935, 2, p. 189.

GADRAT, LASSERRE et ROCHE. — Forme aiguë leucopénique de la maladie de Hodgkin chez l'enfant. *Soc. de méd. pharmacie et chirurgie de Toulouse*, fév. 1936.

GILBERT R. et SLUYS F. — La radiothérapie de la granulomatose maligne. *Congrès français de médecine* 1932, p. 75-137.

GINSBURG. — Le cyto diagnostic ganglionnaire. *Soc. franç. d'hématologie*, 5 fév. 1935. in : *le Sang*, N° 3, p. 334 à 336.

GINSBURG S. — Maladie de Hodgkin avec localisation prédominante au niveau du système nerveux. *Archives of internal Médecine*. T. T. xxxix, N° 4, 15 avril 1927.

GOIA I. — Considérations sur un cas de lymphogranulomatose aiguë. *Le sang*, T. ix, 1935, N° 3, 243 à 248.

GOIA I. — Contribution à la forme hépatique de la lymphogranulomatose maligne. *Le sang*, N° 4, 1935, p. 367-374.

GOIA I. — Le sang dans la lymphogranulomatose maligne. *Le Sang*, T. vii, 1933, p. 354-370.

- GOORMACHTICH. — Les complications nerveuses méclullaires du Lymphogranulome et du Lymphosarcome. (*Bull. de l'acad., rap. de Méd. de Belgique* 1932. *Le Sang* 1936, N° 1, p. 71).
- GORDON M. H. — Remarks on Hodgkin's disease. A pathogenic agent in the glands and its application in diagnosis. *Brit. méd. J.* 1933, I, p. 641-644.
- GRAFF S. — Contribution à la pathogénie de la lymphogranulomatose. *Deutsche medizinische Wochenschrift*, T. LXV; N° 12, 22 Mars 1935, p. 450.
- GRENET H., ISAAC Georges P. et BRAULT A. — Maladie de Hodgkin et forme de fièvre ondulante. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 Nov. 1936 in : *La Press. Méd.* N° 95. Mercredi 25 Novembre 1936, p. 1922).
- GUGGENHEIM H. — De la lymphogranulomatose et de ses rapports avec les autres lésions systématisées de l'appareil hématopoiétique. *Thèse de Paris* 1913, N° 276.
- HAFEZ, A. BANDALY. — Sur un cas de maladie de Hodgkin avec anémie grave. *Thèse de Paris*, 1935, Librairie L. Rodstein, 17, rue Cujas, Paris.
- HAFEZ-BAUDALY. — Sur un cas de maladie de Hodgkin avec anémie grave. *Thèse de Paris*, 1935.
- HALLE J. et ARONDEL P. — Forme splénomégalique de la maladie de Hodgkin. *Sté de pédiatrie*, 16 Mai 1933.
- HAYDEN H. C. et APFELBACH C. W. — Lymphogranulomatose Gastro-Intestinale. (*Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, tome IV, N° 5, Novembre 1927).
- HERTZ. — Contribution à l'étiologie et à la thérapeutique de la lymphogranulomatose. *Wiener Klinische wochenschrift*. T. XLVIII, N° 10, 8 Mars 1935, p. 300-303.
- HOLZKNECHT. — Ueber eosinophilie bei lymphogranulomatose. *Münchener medizinische Wochenschrift* 1932, t. LXXIX, p. 295, 296. in : *Le Sang*, N° 7, 1933, p. 833.
- HORAK J. — Anémie hyperchrome dans la lymphogranulomatose. *Casopis Lekarů Ceských* 1934, p. 628.
- HOUCHE E. et BOURG M. — Formes anatomiques et étiologie de la lymphogranulomatose maligne. (*La Pratique Médicale française*, Janvier 1931).
- JACOB P., LEBLOIS et Ch. MAYER. — Lymphogranulomatose maligne à début pulmonaire ; excavation du foyer pulmonaire et formation d'une caverne granulomato-tuberculeuse, mort par tuberculeu-

se milliaire. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 19 février 1937. in : *Presse méd.* 1937, N° 16 p. 299.

JANBON M., BENKOWSKI et ROCHE. — Granulomatose maligne à forme de fièvre ondulante. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*, Février 1937).

JEANSELME et MARCHAL. — Commentaires sur un cas de maladie de Hodgkin à évolution aigüe ; dissémination par la voie sanguine d'embolies à cellules Sternberg. Réaction de Bordet-Wasserman oscillante. *An. de méd.*, Juillet 1926, N° 1.

JEZLER et SCHREIDEGGER. — Evolution aigüe dans la lymphogranulomatose. *Schweizerische medizinische wochenschrift*, N° 1, 6 Janv. 1935, Tome 65, p. 7.

JOSE A., PRESNO y BASTIONY. — Maladie de Hodgkin à localisation thyroïdienne primitive simulant un goître. *Revue de méd. et de chirurgie de la Havane*, Ano 41, 30 Avril 1936, N° 4, p. 213.

JOUSSET. A. — Lymphogranulomatose et tuberculose. *Bul. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris*, 30 Mai 1932, N° 18, p. 813-814.

KNEIP J. — Blutbild und temperatur bei der lymphogranulomatose. *Le sang* 1935, n° 3, p. 284-285.

LAEDERICH et MAMOU H. — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne et de tuberculose granulique associées. (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 30 Mai 1932, N° 18, p. 751 à 760 ; *Le Sang* : 1933, N° 1, p. 70.

LAEDERICH L., MAMOU H., BEAUCHESNE. — Forme cutanée ulcéreuse de la lymphogranulomatose maligne ; ses rapports avec le mycosis fongoïde. *Presse médicale* 18 Fév. 1933, p. 277.

LANGERON L. — Sur quelques aspects cliniques de la granulomatose maligne. *Journal des sciences médicales de Lille*, N° 26, 28 Juin 1936.

LASSERRE CH. et PETIT. — Trois cas de lymphogranulomatose vertébrale. *Jour. orthop. de Bordeaux*, 7-8 Juin 1935. In : *journal de médec. de Bordeaux et du Sud-Ouest*, 20-30 Sep. 35.

LAURBY C. et MARCHAL G. — Maladie de Hodgkin et tuberculose. *Pres. méd.*, 14 Sep. 1932, N° 73, p. 1937-1400.

LEBZINE. — A propos de deux formes cliniques atypiques de maladie de Hodgkin. *Thèse de Montpellier* 1934-35, N° 3.

LICHT E. DE F. — Un cas de lymphogranulomatose dans les os. *Dansk radiol. selsk. forth. dans Ht.* 74, 1931, p. 53.

LUTEMBACHER. — Sur un cas de Lymphogranulomatose. *Soc. anatomique* 2 Avril 1936. in : *Presse médicale* 1936, N° 35, p. 721.

- MAJOR AMID CHAN. — Atypical Hodg in's disease. *Lancet* 1932, t. I, p. 1094, in : *Le Sang*, 1934, n° 1, p. 77.
- MARCHAL G. et BARGETON. — Difficultés de diagnostic entre la maladie de Hodgkin et la leucémie à monocytes. *Société française d'hématologie*, 8 Février 1933. *Le Sang*, 1933. Séance du 6 fév. 1933, p. 321-326.
- MARCHAL G., BRUN C. Melle, LEMOINE et BLOCH Michel. — Sur quelques cas de polyadénopathie tuberculeuse. Transition avec la maladie de Hodgkin. *Bul. et mém. de la soc. des hôp. Paris*, 18 Déc. 1934, N° 32, p. 1490-1497.
- MARCHAL, SOULIE et GRUPPER. — La Monocytose dans la maladie de Hodgkin. *Soc. franç. d'hématologie*, 5 fév. 1935, in : *Le Sang*, 1935, N° 3, p. 322 à 328.
- MARCHAL, SOULIE P., ROY A., PORGE J. — Un cas de lymphogranulomatose maligne à début aigu et à forme anémique avec syndrome de Mikuliez. *Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 Nov. 1936.
- MARGOT ZEYEN. — Lymphogranulomatose sous l'apparence d'une septicémie sévère. (*Thérapie der Gegenwart*, t. LXXIV, N° 12 Décembre 1933).
- MERKLEN P. — Lymphogranulomatose sans les altérations sanguine classiques. *Paris Médical*, N° 10, 1 Fév. 1936, p. 201.
- MICHEL-BECHET H. et BRES. — Un cas de granulomatose maligne viscérale. (*Cahiers de pratique Médico-Chirurgicale*, Juillet-Août 1934.)
- MIGNOT R. — Sur un cas de granulomatose maligne avec syndrome médiastinal. *Journ. de méd. et de chir. pratiques*, 10 Mars 1932, p. 180-192.
- MILIAS M. — Mycosis fongoïde et maladie de Hodgkin. *Bul. soc. derm.* 1932, p. 240.
- MONDON. — Forme splénique de la maladie de Hodg in. (*Soc. Méd. des Hôp.*, 22 Nov. 1929.)
- MOUSSON (de Zurich). — Lymphogranulomatose généralisée évoluant sous l'aspect clinique du mycosis fongoïde. (*Acta dermat. venerologica*, tome x, fasc. 3, juillet 1929).
- NOBECOURT P., KAPLAN M. et DUCAS. — A propos de deux cas de lymphogranulomatose maligne à forme thoracique. *Arch. méd. chir. de l'ap. respiratoire*, N° 5, 1935.
- NOBECOURT. — Les formes splénomégaliqes de la lymphogranulomatose maligne, en particulier chez l'enfant. (*Gaz. méd. de France*, 1er Novembre 1932).

- OGILVIE R. F. VAN R. F. VAN ROOYEN C. E. — Value of Gordon's test in diagnosis of médiastinal hodgkin's disease. *Lancet* 1933, II, p. 641-643.
- OLMER J. et LENA D. — Les localisations sternales de la lymphogranulose maligne. *Marseille médical* N° 7, 5 Mars 1933.
- OLMER J. — Les formes hépatiques de la maladie de Hodgkin. *Archiv. de médecine générale et coloniale*. Oct. 1932, T.I., N° 7.
- OLMER, MOSINGER, OLMER J. et AUDIER. — Etude anatomo-clinique d'un nouveau cas de lymphogranulomatose avec localisation hépatique. *Soc. franç. d'hématologie, Séance du 5 Nov. 1934. Le Sang*, 1935, p. 96-109, N° 1.
- OLMER J. — Sur un état fébrile prolongé. (*La Presse Méd.*, 1937, n° 9, p. 163).
- PAPE R. — Contribution à l'étude de la lymphogranulomatose intestinale. (*Medizinische Klinik*, t. 32, N° 36, 4 Sept. 1936, p. 1212-1217).
- PARAF et PERREY. — Maladie de Hodgkin avec syndrome de la fente splénoidale. *Soc. française d'hématologie*, 5 Janvier 1933. *Le Sang*, p. 181-183.
- PARAF et ABRAZA Alphonse. — Sur un cas d'affection ganglionnaire atypique. *Le sang. Soc. française d'hématologie*, 5 Janvier 1932, p. 183-186.
- PARKER F., JACKSON H., BETHEA J. M. et OTIS F. — Studies of diseases of the lymphoid and myeloid tissues. The coexistence of tuberculosis with Hodgkin's disease and other forms of alignan lymphoma. *Am. J. Méd. Sciences* 1932, T. CLXXXIV, p. 694-699.
- PENARD, HICKEL et BARDY. — Considérations sur la lymphogranulomatose maligne. *Soc. des sc. méd. de Gannat*, séance du 5 Fév. 1933, in : *Le Centre médical*, N° 3, Mars 1933.
- PETRIGNANI. — Lymphogranulomatose maligne primitive du sein. (*Société anatomique*, 6 Mars 1930. P.M., 1930, p. 505).
- PIERI J. BOUET et SARRADON P. — Lymphogranulomatose maligne à forme hépatique. *Marseille médical*, N° 13, 5 Mai 1935.
- PILKINTOM F. — Agranulocytic angina complicating Hodgkin's disease.
- PROVOST P., MALLET L. et HENRION. — Forme thoracique de la maladie de Hodgkin avec tumeur fluctuante et ulcérations. *Paris médical*, 18 Fév. 1933, p. 163.
- POINSO R., ZUCCOLI G et RECORDIER M. — Trois nouveaux cas de lymphogranulomatose maligne sans prurit et sans éosinophilie. (*Le Sang*, tome III, N° 5, 1929).

- RAVIMA. — Acquisitions récentes sur l'étiologie et le traitement de la maladie de Hodgkin. (*La Presse Médic.*, N° 103, 23 Déc. 1936, p. 2088.)
- RIMBAUD L., ANSELME MARTIN, RAVOIRE et GUIBERT. .. Granulomatose maligne à forme typhoïde. *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, 22 Avril 1933, *Arch.* 1933, fosc. VI, p. 310-315.
- RIMBAUD L., LONJON G., ANSELME MARTIN, RAVOIRE J. et GUIBERT. — Granulomatose maligne à forme gastropathie ulcéreuse. *Arch. de la soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier*, séance du 16 Juin 1933, fasc. VIII.
- RIMBAUD J., JANBON M. et ANSELME MARTIN. — Granulomatose maligne et infections associées. *Montpellier médical*, 15 Nov. 1932, T. II, p. 363-374.
- RIMBAUD L., ANSELME MARTIN et BARNAY J. — Maladie de Hodgkin à forme gastrique. *Arch. de la soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier Travaux de Juin 1936*, publiés en Août 1936.
- RATVER. — Maladie de Hodgkin. *Le concours médical*, N° 5, 4-2-34.
- RIMBAUD L., JANBON M. et ANSELME MARTIN. — Granulomatose maligne de longue durée à déterminations ganglio-hypodermique, médiastino-pleurale et rachidienne avec paraplégie. (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier et du Languedoc Méditerranéen*. Février 1937).
- ROCHÉ LÉON. — Contribution à l'étude de la maladie de Hodgkin. (*Thèse de Toulouse*, 1936).
- ROGER H. et OLMER J. — Paralysie des nerfs craniens au cours des manifestations neurologiques multiples d'une lymphogranulomatose maligne. Syndrome d'hypertension intracrânienne au cours d'une compression du sympathique pelvien au cours d'une lymphogranulomatose maligne. *Sté de Médecine de Marseille*, 11 Déc. 1935. *Le Sang*, 1936, N° 9, p. 1108-1109.
- RUIZ R. — Une nouvelle forme clinique de la maladie de P.N.S : La granulomatose de forme addisonienne. (*Revista Sud-Americana de Endocrinologie, Immunologie y Quinioterapia*, tome XIV, N° 8, Juillet-Août 1931).
- SALAZAR A. L. — La cellule de Sternberg étudiée à l'aide de la méthode tanno-ferrique. *Le sang* 1936, N° 8, p. 897-911.
- SAMEK et ARCHL. — Lymphogranulomatose médullaire diffuse. (*Hæmatologica* 1934, fasc. 8 in : *Le Sang* 1935, N° 6, p. 627).
- SCHAEFFER Henri et Adolphe HOROWITZ. — Les accidents nerveux dans la maladie de Sternberg. (*La Presse Méd.*, Samedi 22 Mars 1930).

- SCHWARTE M. — Deux cas de maladie de Hodgkin. *C. R. de la Sté médic. du Haut-Rhin*, séance du 15 Déc. 1930.
- SERGEANT E., DURAND H., MAMOU H. — Maladie de Hodgkin et tuberculose. *Arch. médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire* 1934, T. IX, N° 5. *Le Sang* 1935, N° 4, p. 397.
- SINGER K. (Vienne). — Syndrome hémolyse et anémie, forme clinique de la lymphogranulomatose. *Medizinische Klinik*, t. xxxii, 7 fév. 1936, p. 179-183.
- STAUDTNER F. — Lymphogranulomatose vertébrale. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. T. LIX, N° 14, 13 Oct. 1933.
- STEWART H. L. — Etiologic studies in Hodgkin's disease. *Journal labor. and Clinic. méd.*, T. xviii, p. 281-286.
- STERNBERG. — Die lymphogranulomatose. *Klin. Woch.*, N° 12, 1925.
- TIXIER. — Lymphogranulomatose maligne. (*Le concours médical* 27-3-35, p. 755-758).
- THOYER et Mlle GAUTHIER-VILLARS. — Sur un cas de maladie de Hodgkin avec anémie intense. *Soc. méd. des hôp.*, 21 juin 1935. *Presse Méd.* 1935, p. 1112.
- TURPIN R. et BRUN C. Etude bactériologique d'un cas de granulomatose maligne. *Sté de biologie*, 25 Oct. 1932.
- VAN ROYEN C. E. — Aetiology of Hodgkin's disease with spécial reference to B. tuberculosis avis. *Brit. méd. J.* 1933, p. 50-51, T.I,
- VASANT KANOLHAR. — Un cas de lymphogranulomatose atypique. *Soc. anatomique*, 9 janv. 1930. *Presse Médicale* 1930, 1, p. 273.
- VASILIU T. — L'ulcère lymphogranulomatose gastro-duodénale. (*Le Sang*, N° 3, 1929).
- VASILIU T. et GOIA I. — La granulomatose maligne. Maladie de Hodgkin, Paltauf, Sternberg. *Annales d'anat. pathol.* T. ix, 1927, p. 33.
- VEDEL, VIDAL et FAYOT. — Sur un cas de lymphogranulomatose maligne à forme cervico-médiastinale. *Sté des sc. méd. de Montpellier*, 13 Juillet 1928.
- VEDEL, VIDAL, Mme LONJON, GUIBERT. — Forme adémique de la granulomatose maligne. *Soc. Sc. Méd. de Montpellier*, 4 Juillet 1930.
- VIDAL J., ANSELME MARTIN. — Granulomatose maligne ayant réalisé un syndrome d'Avellis du côté gauche et de Tapia du côté droit. *Arch. de la Sté des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, fasc. I, 1931, 1932, p. 67
- WALLHAUSER A. — Hodgkin's disease. *Arch. de pathologie* 1933, T. xvi, p. 552-562 et 612-712.

WEIL P. E., ISCH-WALL, Mlle PERLÈS. — Le diagnostic de la maladie de Hodgkin par la ponction des ganglions. *Soc. méd. des hôp.*, 12 juin 1936, *Presse méd.* 1936, N° 57, p. 1154.

WEILL O., Ch. RAHIER et de WALSCHE. — La lymphogranulomatose maligne à fièvre ondulante. (*Bruxelles médicale*, Nov. 1933, p. 94).

WEIL P. E., ISCH P., WALL et Suzanne PERLES. — La ponction ganglionnaire dans la maladie de Hodgkin. *Le sang*, Séance du 6 Juil. let 1936, N° 8, p. 1007.

WEISMAN NETTER R. — Le syndrome biologique de la granulomatose maligne. *Bul. et mém. de la sfé. méd. des hôp. de Paris*, 6 Juin 1932, p. 856-859.

WYSHEGORODZEWA W. D. — Zur atiologie der reticulo endothéliosen. *Folia haematologica* B. 53, H. 3, p. 253-265 Mai 1935.

Serment

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de
tour, j'ai lu la Thèse ayant
pour titre :

*Contribution à l'étude des
formes cliniques et atypiques de
Granulomatose maligne.*

par M. MILLET

Je pense que la Faculté peut
en permettre l'impression.

Montpellier, le 22 Mars 1937.

RIMBAUD.

Vu :

Montpellier, le 23 Mars 1937.

Le Doyen,

EUZIERE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 24 Mars 1937.

Le Recteur,

Pour le Recteur,
Le Doyen Délégué :

Signé : ASTRUC.

